

Kombinierte Anwendung von Atebrin und
Eosin in der Diagnostik maligner Tumoren

von

HELMUT KOHLWEYER

Aus dem Institut und der Poliklinik für
Physikalische Therapie und Röntgenologie
der Universität München

- Rieder-Institut -

Direktor: Professor Dr. med. H. von Braunbehrens

K o m b i n i e r t e A n w e n d u n g
v o n A t e b r i n u n d E o s i n
i n d e r D i a g n o s t i k
m a l i g n e r T u m o r e n



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Kohlweyer
aus Bremerhaven

München 1959

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Privatdozent Dr. med. Hans Werner Pabst
Korreferent: Professor Dr. med. Hans von Braunbehrens
Dekan: Professor Dr. med. Kurt Kolle

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juni 1959

Meinen Eltern

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung und Problemstellung	5
II. Literatur über die Tumoraffinität bestimmter Farbstoffe	6
III. Material und Methodik eines Atebrin-Eosin-Malignomtests	13
a) Atebrin	13
b) Eosin	15
c) Anordnungen für den Atebrin-Eosin-Test	16
d) spektralphotometrische Ermittlung des Testergebnisses	17
IV. Untersuchungsergebnisse	25
a) bei Patienten mit histologisch gesichertem Malignom	25
b) bei Patienten mit nicht histologisch gesicherter Diagnose eines Malignoms oder Malignomverdacht .	37
c) bei Patienten mit benignen Tumoren und Nicht-tumordiagnosen sowie einem Gesunden	44
d) tabellarische Übersicht	58
V. Zusammenfassende Besprechung der Untersuchungsergebnisse	61
a) Ergebnisse mit Atebrin für sich betrachtet ...	62
b) Ergebnisse mit Eosin für sich betrachtet	63
c) Verwendbarkeit der Farbstoffkombination	65
d) Übersicht über die Fehlerquellen	68
e) Erklärungsversuch des malignomtypischen Effekts beim Eosin	71
VI. Zusammenfassung	74
VII. Literaturverzeichnis	77
Lebenslauf	80

I. Einleitung und Problemstellung

Die Therapie bösartiger Geschwülste vermag auch heute trotz vieler Fortschritte in der chirurgischen, radiologischen und internistischen Behandlung das Leiden in den meisten Fällen lediglich vorübergehend zu bessern. Ein dauernder Heilerfolg läßt sich nur dann erzielen, wenn der maligne Wachstumsprozeß bereits in seinen frühen Stadien erkannt wird. In dem Bemühen um eine wirkungsvolle Krebsbekämpfung kommt daher einer möglichst frühzeitigen Diagnose eine besondere Bedeutung zu.

Zahlreiche Autoren berichten über elektive Speicherung bestimmter Farbstoffe in malignen Tumoren. Diese Arbeiten regten im Jahre 1951 BRILMAYER (7) an der I. Medizinischen Universitätsklinik München zu Versuchen an, die Affinität bösartiger Geschwülste zu solchen Farbstoffen diagnostisch zu verwerten. Mit Hilfe hierzu ausgearbeiteter qualitativer und quantitativer spektralphotometrischer Meßmethoden konnten BRILMAYER, MACK (7, 26) und ihr Arbeitskreis nachweisen, daß Patienten mit einem Malignom eine Reihe von Farbstoffen nach intravenöser Injektion in viel geringerer Menge und während wesentlich kürzerer Zeit im Urin ausscheiden als Gesunde oder Kranke ohne Neoplasma. Sie arbeiteten vor allem mit Farbstoffen aus der Gruppe der Fluoresceine (Natriumfluorescein, Eosin) und der Acridine (Atebrin, Trypaflavin). Hierbei erwiesen sich besonders das Atebrin und das Eosin zur Diagnose maligner Tumoren geeignet (7, 5, 23, 26, 29, 31, 32, 34, 36).

Da bei den bisherigen Untersuchungen dieses Arbeitskreises bei jedem Patienten nur jeweils ein Farbstoff allein erprobt wurde, erhob sich die Frage, ob durch kombinierte Anwendung zweier tumoraaffiner Farbstoffe ein malignomspezifischer Test möglich ist und welche Vorteile sich dabei

bieten. Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es daher, Atebrin und Eosin in einem klinisch verwendbaren Untersuchungsverfahren zu vereinigen, hierbei das Augenmerk auf Fehlerquellen und deren Ausschaltung zu richten und nach Möglichkeit durch die Kombination zweier Farbstoffe zu sichereren diagnostischen Aussagen zu gelangen, als sie bei der bisherigen Verwendung nur eines einzigen Farbstoffes möglich waren.

II. Literatur

An Hand der von verschiedenen Autoren und unserem tumor-diagnostischen Arbeitskreise gewonnenen Untersuchungsergebnisse möchte ich zunächst auf die Tumoraффinität bestimmter Farbstoffe eingehen.

Über elektive Speicherung von Farbstoffen in Tumoren berichteten erstmals im Jahre 1911 v. WASSERMANN und KEYSER (45). Bei ihren Versuchen, Geschwülste von der Blutbahn aus therapeutisch zu beeinflussen, benutzten sie das Eosin als Trägersubstanz für Selen und Tellur. Mäusen mit Ehrlichschem Mäusecarcinom und -sarkom injizierten sie ein Eosin-Selen-Präparat intravenös in die Schwanzvene und konnten bei der Obduktion der Tiere beobachten, daß die sonst grauweißen Tumoren makroskopisch intensiv rot gefärbt waren. Ihre Umgebung war entweder farblos oder nur schwach rot gefärbt.- In neuerer Zeit, im Jahre 1948, prüften LEWIS und GOLAND (24) bei Untersuchungen an Tumormäusen 331 Acridinfarbstoffe auf ihre Affinität zu malignem Gewebe; 204 von ihnen färbten es an.- Auf die Tumoraффinität des Atebrins wiesen SCHÜTZE und KLAR (37) sowie BRILMAYER (7) hin. Mit diesem Farbstoff, der im ultravioletten Licht gelbgrün fluoresziert, konnten sie maligne Hirntumoren intra vitam elektiv anfärben. Während

der Operation ließ sich das Blastomgewebe durch starke Fluoreszenz im WOODschen Licht gut gegen das umliegende gesunde Gebiet abgrenzen. Zu diesem Zwecke erhielten die Patienten das Atebrin vor der Operation in mehreren Gaben per os.- Daß bestimmte Farbstoffe bevorzugt von malignem Gewebe gespeichert werden, bestätigten zahlreiche weitere Autoren, die dafür auf Grund ihrer Untersuchungen verschiedene Erklärungsversuche unternahmen. Hierbei wurden im wesentlichen drei Gesichtspunkte in den Vordergrund gestellt:

1. BOYLAND, LUDFORD, McCLEAN, DURAN-RAYNALS u. a. (6) sind der Meinung, daß die verstärkte Ablagerung bestimmter Farbstoffe im Tumorgewebe Folge einer pathologisch veränderten Permeabilität der Blutgefäße des Neoplasmas sei. Die abnorm hohe Kapillardurchlässigkeit führen diese Autoren auf toxische Wirkungen und auf einen "spreading factor" (Hyaluronidase) des malignen Gewebes zurück. ZAHL und WATERS (46) stützten diese Auffassung dadurch, daß nach ihren Untersuchungen die Farbstoffspeicherung nicht in der Tumorzelle selbst, sondern im perivaskulären Stroma erfolgt. K.F. und L. SCHEID (33) nehmen darüber hinaus pathologisch gebaute Tumorkapillaren an.

Eine besondere Durchlässigkeit der Tumorgefäße allein vermag allerdings nach Ansicht anderer Untersucher das Phänomen der Tumoraaffinität bestimmter Farbstoffe nicht hinlänglich zu erklären. MOORE (28), dem in geeigneten Fällen mit Natriumfluorescein die Vitalfluorochromierung menschlicher Hirn- und Abdominaltumoren gelang, und BRIL-MAYER (7), nach dessen Beobachtungen sich dazu das Atebrin noch besser bewährt, weisen darauf hin, daß zunächst der angebotene Farbstoff auch im gesunden Gewebe erscheint, wenn auch meist in geringerer Intensität als im malignen Gewebe. Letzteres erreicht sein Fluoreszenzmaximum erst später, wenn das gesunde Gewebe den Farbstoff be-

reits wieder abgegeben hat. Auch SHAPIRO und LANDING (38), die Sarkommäusen Natriumfluorescein injizierten, stellten fluoreszenzoptisch fest, daß der Farbstoff im malignen Gewebe später, intensiver und länger auftritt als im gesunden. Ein analoges Verhalten des Atebrins fanden BRILMAYER, MACK und Mitarbeiter (7, 26, 39, 40, 42). Sie führten exakte quantitative Untersuchungen an menschlichen Operationspräparaten und solchen von Tumortieren aus, indem sie den Farbstoff ausätherten und zur spektralphotometrischen Messung in verdünnte Schwefelsäure überführten. Mit Eosin gelangten sie in Tierversuchen zu ähnlichen Befunden, die aber nicht immer so signifikant waren wie beim Atebrin. Die bisher mit Eosin an menschlichen Tumoren vorgenommenen Speicherversuche erlauben noch kein abschließendes Urteil. Ihnen standen äußere Schwierigkeiten entgegen, da das Eosin dem Patienten während mehrerer Tage vor dem chirurgischen Eingriff verabreicht werden muß, was sich mit dem meist kurzfristig anberaumten Operationstermin oft nicht vereinbaren ließ. Die langsamere Aufnahme und Wiederabgabe des Farbstoffes aus dem Tumor im Vergleich zum gesunden Nachbargewebe scheint also auf die Mitwirkung weiterer Faktoren hinzuweisen.

2. CASPERSSON (10) vertritt die Ansicht, daß die besondere Färbbarkeit der Krebszelle mit ihrem hohen Nucleinsäuregehalt in Zusammenhang stehe. Er stellte nämlich fest, daß die Färbbarkeit jeder Körperzelle von ihrem Gehalt an Pentosenucleotiden im Zytoplasma abhängig ist. Besonders die Chromosomen der Metaphase sind nach CASPERSSON reich an Nucleinsäuren und daher gut mit basischen Farbstoffen anfärbbar. Im Ruhekern dagegen seien nur kleinere Partikel basophil, andere acidophil, die Hauptmasse besitze keine Färbungstendenz. Demnach würde also die hohe Teilungsfrequenz des Tumorgewebes, verbunden mit seinem vermehrten

Nucleinsäuregehalt, dessen bevorzugte Anfärbung vor dem umliegenden gesunden Gewebe bedingen. In diesem Zusammenhange ist die Angabe von MCCOKE (28) zu erwähnen, daß bei seinen Untersuchungen mit intravenös injiziertem Natriumfluorescein die Fluoreszenzintensität von Hirntumoren ein Maßstab für ihre Bösartigkeit gewesen sei. Auch konnten FEULGEN (18), BAUCH (4) sowie WAGNER-JAUREGG (43) salzartige Verbindungen zwischen Nucleotiden und Acridinen nachweisen. Ferner sind ALBERTH, BULBO und DAVEY (1) der Ansicht, daß die basischen Seitenketten des Atebrins für den Speicherungseffekt verantwortlich seien. Sie weisen darauf hin, daß keine Tumorspeicherung auftritt, wenn man in seine basischen Seitenketten Säuregruppen einführt.

Aber auch diese Erklärungen der erhöhten Färbbarkeit von Malignomzellen stoßen auf die Kritik anderer Autoren. So macht ALTMANN (2) geltend, daß allgemein krankhaft erregte wie überhaupt wachsende Zellen mehr Nucleinsäuren enthalten als normale. Eine für die bösartige Geschwulst spezifische Stoffwechselsituation liege demnach in den Befunden von CASPERSSON nicht vor.

3. BATES und KERSHMAN (3) sehen malignomspezifische fermentative Prozesse innerhalb der Tumorzellen für die selektive Anfärbung als bedeutsam an. Über deren Art herrschen allerdings noch keine genaueren Vorstellungen. Immerhin darf als gesichert gelten, daß der Tumorstoffwechsel pathologisch entartet ist. Denn er bietet keineswegs Produkte und Stoffwechselreaktionen in der Art normalen Gewebes: So fand zum Beispiel WARBURG (44), daß die Glykolyse der Neoplas mazellen gegenüber gesunden pathologisch gesteigert ist. EULER (17), ebenso BUCHNER und DEUTICKE (8) erkannten, daß die oxydativen Vorgänge in der Malignomzelle gehemmt sind, weil die Cytochrome weitgehend fehlen. DOMAGK (12) teilt dazu mit, daß die Mitochondri-

en, die Träger der Oxydationsfermente, in der Tumorzelle verringert sind. Es seien keine oder nur mangelhafte Oxydasereaktionen vorhanden. Auch für eine Entartung des Eiweißstoffwechsels gibt es Anhaltspunkte, obgleich nach BUNGELER pathologische Aminosäuren oder größere atypische Eiweißmoleküle bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen sind. Jedoch stellten EADES und POLLACK (13) fest, daß Patienten mit einem Neoplasma regelmäßig nur ungefähr halb so viel Glycin und Histidin im Urin ausscheiden wie die übrigen untersuchten Personen. Die Autoren versuchen nicht, ihren Befund zu deuten.- BUTENANDT (9) hat mit seiner "Reduplikantentheorie" eine Vorstellung von der Entstehung pathologischer krebsspezifischer Eiweißverbindungen entwickelt, die im Einklang mit vielen experimentellen Ergebnissen steht. Nach dieser Theorie lagert sich bei der malignen Entartung eine carcinogene Substanz an eine bestimmte Zellstruktur an, wodurch ein Fermentträger in seiner Wirkung verändert wird. Als Coadsorbat entsteht nach BUTENANDT ein abwegiges Eiweiß, das als ein neues Ferment wirke. Dieser sogenannte "Reduplikand" sei vermehrungsfähig; mit ihm trete ein ursprünglich nicht körpereigener "neuer Erbfaktor" auf, den die entartete Zelle bei der Teilung an ihre Tochterzellen weitergebe. So erklärt die Theorie BUTENANDTs auch, daß ein Carcinogen nur auf eine einzige Zelle einzuwirken braucht, um eine bösartige Geschwulst entstehen zu lassen, was experimentell nachgewiesen ist.

Die oben zitierten Anschauungen von BATES und KERSHMAN, daß besondere Enzymverhältnisse innerhalb der Malignomzellen für die Selektivfärbung bedeutsam sind, könnten daher in Zusammenhang mit der Theorie BUTENANDTs gebracht werden.

Die Ansicht von BATES und KERSHMAN erklärt nicht die Beobachtungen, daß Farbstoff ebenfalls im gesunden Gewebe erscheinen kann, wenn auch meist in geringerer Menge. Ma-

lignomtypische Stoffwechselalterationen könnten daher wohl lediglich zur Steigerung der normalerweise schwächeren Farbstoffaufnahme beitragen.

Es sei noch erwähnt, daß über den Ort der Farbstoffspeicherung im Tumorgewebe die Ansichten der einzelnen Forscher auseinandergehen. Nach KARCZAG (22), der mit Fuchsin S, Lichtgrün und Wasserblau arbeitete, lagert sich der Farbstoff vorwiegend in den nekrotischen, schlecht vascularisierten Teilen der Neoplasmen ab. SHAPIRO und LANDING (38) kamen mit Natriumfluorescein zu einem ähnlichen Ergebnis.- Nach ENGEL (16) dagegen, der mit Säurefarbstoffen experimentierte, speichert besonders die Krebszelle auf Grund ihrer erhöhten Vitalität. Auch nach MOORE (28) lassen sich tote Zellen nicht anfärben.- LUDFORD (25) schließlich gibt eine besondere Affinität von Trypanblau zu malignem Gewebe an, die sich jedoch weder auf nekrotisches Gebiet, noch auf vitale Krebszellen erstrecken soll, sondern vor allem auf das umgebende Stroma.

An dieser Stelle sei bereits betont, daß das Phänomen der Farbstoffspeicherung in bösartigen Geschwülsten nicht ausreicht, um den malignomspezifischen Effekt zu erklären, auf dem der in der vorliegenden Arbeit beschriebene Atebrin-Eosin-Tumortest beruht. Er besteht beim Atebrin darin, daß der Farbstoff nach intravenöser Injektion von 0,1 g, gelöst in Aqua bidest., bei Malignomträgern nur während 0, 1, 2 oder 3 Stunden spektralphotometrisch im Urin nachweisbar ist. Bei allen anderen Versuchspersonen findet man das Atebrin auf diese Weise länger als 3 Stunden im Harn, in einigen Fällen sogar bis zu 48 Stunden (BRILMAYER, 7). Nun beträgt nach den bereits erwähnten quantitativen Untersuchungen von BRILMAYER und MACK die Atebrinspeicherung zwischen 1 und 3 μ pro Gramm Tumorge-

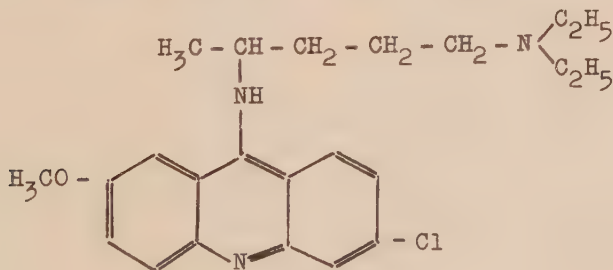
webe. Ein Neoplasma von beispielsweise immerhin 200 g würde demnach nur etwa 0,4 % der injizierten Atebrindosis speichern können. Damit kann das vorzeitige, oft sogar völlige Ausbleiben der spektralphotometrisch nachweisbaren Farbstoffausscheidung im Urin bei Malignompatienten nicht erklärt werden. Schon bei kleinen Unterlippenkarzinomen kann sie vollständig negativ sein. Ähnliche Überlegungen gelten für das Eosin. - Ferner ist auf Befunde von STORDEUR (40), SAUTER (32) und LEUCHS (23) hinzuweisen. Im Urin von Malignompatienten, in dem mit der einfachen, bei Testuntersuchungen angewandten spektralphotometrischen Bestimmung kein Atebrin nachweisbar war, fanden sie den Farbstoff in etwa gleicher Menge und Zeitdauer wie bei Normalpersonen, wenn sie den Harn vor dem Messen mit Äther ausschüttelten. Im Urin von Malignomkranken liegt also jenseits, zum Teil auch bereits innerhalb der 3-Stunden-Grenze das Atebrin in "maskierter Form" vor. Man könnte sie sich als leicht reversible Umlagerungsform vorstellen oder auch als eine Adsorptionsbindung an ein unbekanntes pathologisches Produkt des entarteten Tumorstoffwechsels, die durch Ätherextraktion auflösbar ist, so daß wieder normales, spektralphotometrisch nachweisbares Atebrin entsteht. Diese Anschauungen wie auch die Vorstellungen über den tumordiagnostischen Effekt beim Eosin, der offenbar andere Ursachen hat, haben bisher nur rein hypothetischen Charakter, da hierüber eingehendere Untersuchungen noch fehlen. Im Anschluß an den Bericht über meine Versuchsreihen, die in erster Linie über die praktisch-klinische Verwendbarkeit eines kombinierten Malignomtests mit Atebrin und Eosin Aufschluß geben sollten, werde ich auf diese Fragen noch ergänzend in einem besonderen Kapitel eingehen.

III. Material und Methodik eines Atebrin-Eosin-Malignomtests

Zu meinen Untersuchungen verwendete ich das "Atebrin pro injectione" der Firma "BAYER", Leverkusen, das als sehr leicht wasserlösliches Atebrin-dimethansulfonat im Handel ist, und das "Eosin bläulich" der Firma C.F. BOEHRINGER, Mannheim, in 2,5 %iger wäßriger Lösung.- Im Rahmen dieser Arbeit genügt es, wenn ich mich bei der Angabe der chemischen und pharmakologischen Daten der beiden Farbstoffe auf das Wesentlichste beschränke. Wegen der näheren Einzelheiten möchte ich auf einschlägige Lehrbücher hinweisen (15, 35).

a) Atebrin

Atebrin, ein Acridinderivat, ist das 2-Methoxy-6-chlor-9- α -diäthyl-amino- δ -pentyl-amino-acridin:



Das Atebrin dient seit dem Jahre 1932 als Malariatherapeutikum. In letzter Zeit wird es auch oral als Wurmmittel verwendet. Zur Tumordiagnostik mittels spektralphotometrischer Messung der Ausscheidung im Urin nach intravenöser Injektion benutzten es erstmals BRILMAYER und seine Mitarbeiter (7, 5, 23, 26, 29, 31), nachdem SCHUTZE und KLAR bereits die Brauchbarkeit des Atebrins zur Vitalfluorochromierung von Tumoren erprobt hatten (37) ⁺.

⁺) vgl. Seite 6

Die Malariatherapie mit Atebrin erstreckt sich in der Regel über 7 aufeinanderfolgende Tage; die hierbei übliche Dosierung beträgt dreimal täglich je 0,1 g, meist oral oder intramuskulär. Im Rahmen des Tumortestes wird lediglich eine einmalige intravenöse Injektion von 0,1 g Atebrin vorgenommen, wobei niemals Unverträglichkeitsercheinungen zu beobachten waren. Lediglich bei Leber- oder Niereninsuffizienz ist es kontraindiziert. Bei einem Selbstversuch beobachtete ich anderthalb Stunden nach einmaliger intravenöser Injektion von 0,2 g Atebrin (des Doppelten der therapeutischen Einzeldosis) kurzes Erbrechen ohne weitere Erscheinungen.

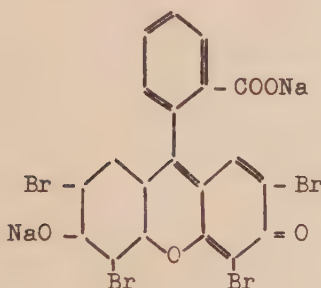
Über das Schicksal des Atebrins im gesunden Organismus nach oraler und intravenöser Zufuhr liegen kolorimetrische Untersuchungen HECHTs vor (20). Im ersten Fall reicht sich nach rascher Resorption aus dem Darm die Hauptmenge in der Leber an, bei intravenöser Applikation bis zu 40 % in der Lunge. Die Nieren nehmen in beiden Fällen ungefähr gleich viel Farbstoff auf und stehen in der Speicherung an zweiter Stelle. Magen und Darm sowie Herz- und Skelettmuskulatur speicherten weit weniger Atebrin. Die geringste Farbstoffaffinität wies das Zentralnervensystem auf; auch im Blutplasma und in den roten Blutkörperchen fanden sich nur Spuren, nach COOPER (11) ebenfalls in den Leukozyten.

Die hohen Atebrinkonzentrationen in der Leber und den Nieren stimmen mit der langsamen Ausscheidung durch Galle und Urin überein. Ein Teil des Atebrins wird vom Körper auf noch unbekanntem Wege abgebaut, der andere erscheint unverändert in den Faeces und zu etwa 5 % der injizierten Farbstoffmenge im Harn. Die Ausscheidung des Atebrins verläuft sehr protrahiert (nach einer intravenösen Gabe von 0,1 g findet man es in einigen Fällen bis zu 48 Stunden im Urin). GOODMAN und GILMAN (19) nehmen daher an,

daß der mit der Galle ausgeschiedene Farbstoff zum Teil von der Darmwand im Sinne eines enterohepatischen Kreislaufes rückresorbiert wird.

b) Eosin

Eosin, das 2,4,5,7-Tetrabrom-fluorescein, gehört zu den Xanthofarbstoffen:



Beim Tumortest werden einmalig 2 ccm einer 2,5%igen wäßrigen Eosinlösung intravenös injiziert. Auch bei Verabreichung eines Vielfachen dieser Menge treten keine Unverträglichkeitserscheinungen auf.

Über das Schicksal des Eosins im Organismus nach intravenöser Zufuhr liegen verschiedene Untersuchungen vor.

P.EHRLICH (14) fand, daß es weder lipotrop noch neurotrop ist. Nach TAPPEINER (41) dringt das Eosin in viele lebende Zellarten schlecht ein. Dagegen nehmen es die roten Blutkörperchen leicht auf, auch die Nierenzellen durchdringt es schnell. Die Hauptmenge des Farbstoffs wird unverändert im Urin ausgeschieden, ein Teil auch durch die Leber in der Galle: JODLBAUER und BUSCK (21) fanden, daß geschädigte Zellen das Eosin reichlich aufnehmen und festhalten. Dies scheint mir von Bedeutung für eine Arbeitshypothese über den tumordiagnostischen Effekt beim Eosin, worauf noch gesondert einzugehen sein wird ⁺⁾ .

⁺⁾ vgl. Seite 71 ff.

c) Anordnungen für den Atebrin-Eosin-Test

Nach Vorversuchen bewährten sich mir folgende Anordnungen für einen Atebrin-Eosin-Test: Der erste Untersuchungsgang beginnt mit einer einmaligen intravenösen Injektion von 0,1 g Atebrin, gelöst in 2,5 ccm Aqua bidest., der zweite mit einer solchen von 2 ccm einer 2,5%igen wäßrigen Lösung von "Eosin bläulich". Jeweils im Anschluß an die beiden Injektionen hat der Patient zu genau angegebenen Zeiten den Urin zu sammeln, und zwar beim ersten Untersuchungsgang mit Atebrin bis zum Ablauf der 1., 2., 3., 4., 5., 7. und 10. Stunde, beim zweiten mit Eosin bis zum Ende der 1., 3., 7.⁺, 11., 13., 15., 17. und 21. Stunde post injectionem. Es ist sehr wichtig, daß der Patient dabei die Harnblase stets vollständig entleert. So wird verhindert, daß mit dem Restharn zurückbleibender Farbstoff verspätet im Urin erscheint, wodurch sich besonders beim Atebrin leicht ein verzerrtes Bild der Ausscheidung ergeben kann. Ferner empfiehlt es sich, die Flüssigkeitszufuhr während der Dauer des Tests auf vormittags, mittags und abends je eine Tasse eines Getränks festzusetzen, wie ich es bei meinen Untersuchungen tat. Auch wenn diese Menge überschritten wird, ist die Urinkonzentration nur in den seltensten Fällen so gering, daß man den Farbstoff zum Zwecke der spektralphotometrischen Messung mit Äther extrahieren muß. Dieses von MACK (26, 7) ausgearbeitete Verfahren brauchte ich bei meinen Untersuchungen nicht anzuwenden; deshalb sei auf nähere Einzelheiten hier nicht weiter eingegangen. Im übrigen hat eine variierende Harnmenge nach meinen Erfahrungen keinen störenden Einfluß auf die Charakteristik der Farbstoffausscheidung.

⁺) Eine Urinabnahme zu dieser Stunde wurde von mir nur in einigen Fällen vorgenommen, ist aber nach den Erfahrungen dieser Untersuchungen zu empfehlen, da die Eosinausscheidung bei vielen Malignompatienten offenbar bereits nach der 7. Stunde beendet ist.

Für meine Untersuchungen erwies sich mir folgendes zeitliche Schema am zweckmäßigsten, das eineinhalb Tage umfaßt:

1. Untersuchungsgang:

Atebrininjektion um 9 Uhr.

Sammeln des Urins in den Zeitabschnitten
bis 10, 11, 12, 13, 14, 16 und 19 Uhr.

2. Untersuchungsgang:

Eosininjektion um 19 Uhr des gleichen Tages.

Dann Sammeln des Urins in den Zeitabschnitten
bis 20, 22, 2⁺), 6, 8, 10, 12 und 16 Uhr.

Da sich der erste Untersuchungsgang mit Atebrin auf den qualitativen spektralphotometrischen Nachweis des Farbstoffs beschränkt, genügt es, wenn hierbei jeweils nur eine kleine Urinprobe in einem Reagenzglas gesammelt wird. Beim zweiten Untersuchungsgang wird die Eosinausscheidung auch quantitativ untersucht. Hierzu müssen die während der einzelnen Zeitabschnitte ausgeschiedenen Harnvolumina gemessen werden.

d) Spektralphotometrische Ermittlung des Testergebnisses

Der Urin wird nunmehr spektralphotometrisch auf seinen Farbstoffgehalt untersucht. Hierzu benutzte ich das BECKMAN-Spektralphotometer, Modell DU⁺⁺). Mit ihm läßt sich bestimmen, wieviel Licht einer bestimmten Wellenlänge die zu untersuchende Farbstofflösung absorbiert, gemessen gegen das farbstofffreie Lösungsmittel, das in der vorliegenden Arbeit stets Aqua destillata war. Der gefun-

⁺) vgl. Fußnote auf Seite 16

⁺⁺) Technische Einzelheiten des Gerätes, die im Rahmen dieser Arbeit nicht bedeutsam sind, siehe in einschlägigen Druckschriften der Firma BECKMAN INSTRUMENTS.

dene Wert, die sog. "Extinktion" (ϵ), ist der Farbstoffkonzentration der Lösung proportional. Abbildung 1 soll dies veranschaulichen:

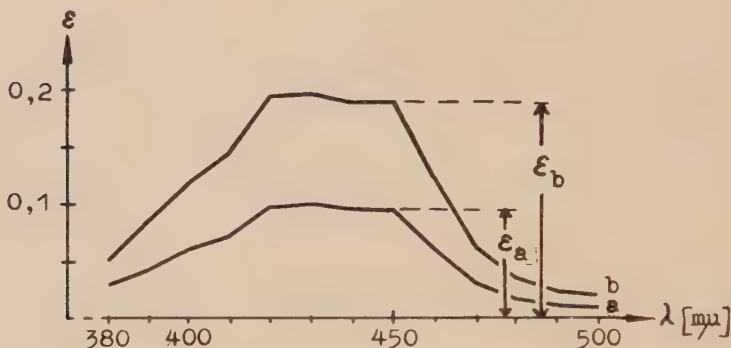


Abb. 1: Extinktionskurven zweier wässriger Atebrinlösungen

Lösung a enthält 5 γ /ccm, Lösung b 10 γ /ccm; $p_H = 2$
 (ϵ = Extinktion, gemessen gegen Aqua destillata;
 λ = Wellenlänge, gemessen in $m\mu$)

Lösung b ist doppelt so stark konzentriert wie
 Lösung a, daher gilt für alle Extinktionen (hier
 für 450 $m\mu$ eingezeichnet): $\epsilon_b : \epsilon_a = 2 : 1$.

Für zwei verschieden stark konzentrierte Atebrinlösungen in Aqua destillata zeigt die Extinktionen von Licht der Wellenlängen zwischen 390 und 500 $m\mu$, gemessen fortschreitend um jeweils 10 $m\mu$. Die Extinktionswerte einer jeden Lösung sind miteinander zu einer Kurve verbunden. Beide zeigen den für das Atebrin charakteristischen Verlauf: ein Plateau mit Absorptionsmaxima bei 420, 430 und 450 $m\mu$ sowie einen steilen Abfall nach dem Bereiche der kürzeren und der längeren Wellenlängen hin.- Ferner zeigt die Abbildung 1 die Gesetzmäßigkeit, daß sich bei einer jeweils bestimmten Wellenlänge die Extinktionen zweier Lösungen zueinander verhalten wie ihre Farbstoff-

konzentrationen, im vorliegenden Falle wie 2 : 1. So wird nicht nur eine qualitative, sondern auch eine quantitative Bestimmung des Farbstoffgehaltes möglich, worauf ich für das Eosin noch näher eingehen werde.

Abbildung 2 zeigt die charakteristische Extinktionskurve einer wäßrigen Eosinlösung:

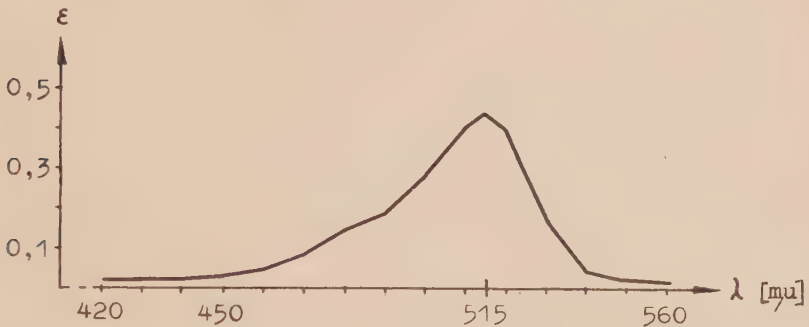


Abb. 2: Extinktionskurve einer wäßrigen Eosinlösung
Konzentration: 9 g/ccm. p_H : schwach alkalisch.
Benennung von Ordinate und Abszisse wie in Abb. 1

Sie hat nur ein einziges Maximum, und zwar bei 515 mμ. Zum kurzwelligen Bereiche hin fällt sie flach, zum langwelligen steiler ab.

In Abbildung 3 sind zwei Extinktionskurven je eines stärker und eines schwächer konzentrierten Harns wiedergegeben. Sie fallen in charakteristischer Weise allmählich zum langwelligen Bereiche hin ab. Im normalen Urin überlagern sich die Extinktionen verschiedener natürlicher Harnfarbstoffanteile so, daß wie in Kurve a keine Absorptionszacken entstehen (BRILMAYER und MACK, 7, 26). Lediglich wenn man normalen Urin längere Zeit stehen läßt oder wenn ein Leberschaden vorliegt, reichern sich Stercobilin bzw. Urobilin sowie andere Abbauprodukte des Hämoglobins an, so daß eine Zacke bei 490 mμ entsteht. wie

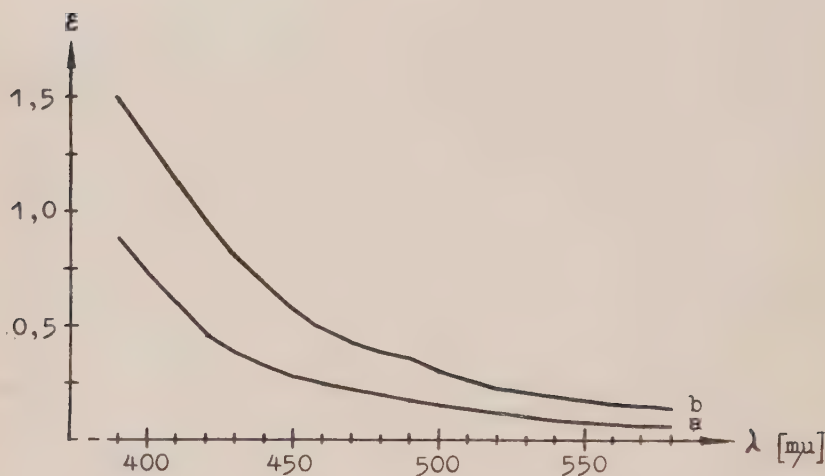


Abb. 3: Zwei Extinktionskurven von normalem Harn
Harn b ist stärker konzentriert als Harn a und weist bei 490 mμ eine Absorptionszacke infolge leicht erhöhten Stercobilingehaltes auf. Benennung von Ordinate und Abszisse wie in Abb. 1

sie die Kurve b der Abbildung 3 zeigt. Wenn man den Harn in frischem Zustande spektralphotometrisch untersucht, ist diese Zacke nach meinen Beobachtungen in keinem Falle so groß, daß die Bestimmung des Gehaltes an Atebrin und Eosin dadurch ungenau wird, deren entscheidende Maxima ja bei 450 und 515 mμ liegen. Nur bei einem exzessiven Leberschaden wäre das einmal zu erwarten. Hepatopathien meist leichteren Grades fand ich aber bei den meisten der von mir untersuchten Malignompatienten, was als Folge des toxischen Stoffwechselgeschehens wohl verständlich ist. Mehr als ein Hinweis auf die Möglichkeit, daß auch ein maligner Prozeß vorliegen kann, ist aber in einer Absorptionszacke bei 490 mμ nicht zu erblicken. Denn

sie kommt im frischen Harn auch bei Leberschäden aus anderer Ursache vor; bei Neoplasmaträgern kann sie wiederum gelegentlich einmal fehlen, wenn das maligne Geschehen sich noch nicht weit ausgebreitet hat.

Die Extinktionskurven atebrinhaltigen Urins weisen Absorptionszacken bei den für diesen Farbstoff charakteristischen Wellenlängen 420, 430 und 450 μ auf. In Abbildung 8 (Seite 45) sieht man zum Beispiel in Kurve I an diesen Stellen deutlich, wie sich die Extinktionen des farbstofffreien Urins und einer wässerigen Atebrinlösung zu einer Absorptionskurve summieren, die die Anwesenheit von Atebrin anzeigt. Enthält der Urin weniger Atebrin, so findet man gewöhnlich nur zwei Zacken, nämlich bei 420 und bei 450 μ (Kurven VI und VII in Abb. 8, S. 45). Ist die Atebrinkonzentration im Harn geringer als 1 γ /ccm, so erscheint nur noch eine Absorptionszacke bei 450 μ . Hundertstel von γ /ccm werden damit noch sicher erfaßt (Kurve III in Abb. 6, S. 26). Es kann auch einmal ein Absorptionsmaximum allein bei 420 μ auftreten, was ich bei meinen Untersuchungen hin und wieder beobachten konnte. Auch das ist als beweisend für die Anwesenheit von Atebrin anzusehen.

Analog zum Atebrin verhält sich das Eosin: Die dick gezeichnete Kurve a in Abbildung 4 ist die Extinktionskurve eines eosinhaltigen Urins. Sie hat ein einziges Absorptionsmaximum bei 515 μ und kommt durch die Summierung der Extinktionen einer reinen wäßrigen Eosinlösung (wie in Abb. 2) und des eosinfreien Harns (wie in Abb. 3) zustande. Daraus folgt, welchen Weg man bei der quantitativen Bestimmung des Eosingehaltes zu beschreiten hat, deren Methodik MACK (7, 26) ausarbeitete: Durch In-

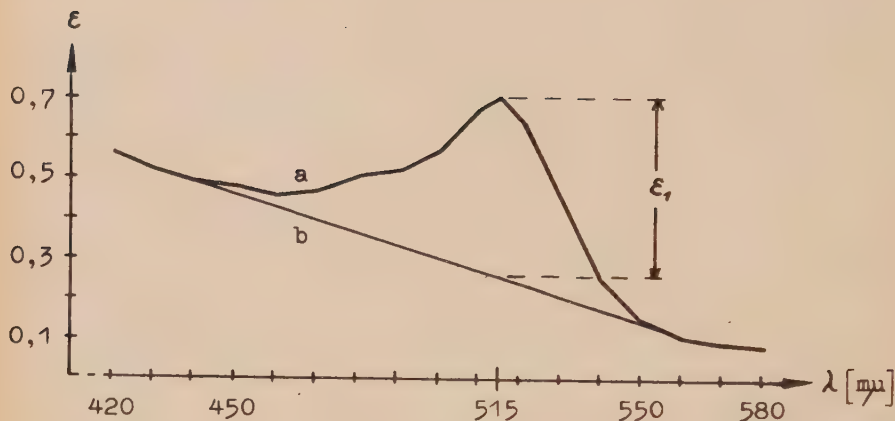


Abb. 4: Extinktionskurve von eosinhaltigem Urin (Kurve a) und Intrapolationskurve (Kurve b) zur quantitativen Bestimmung des Eosingehaltes. Die der Extinktion ϵ_1 bei $515 m\mu$ entsprechende Eosinkonzentration ist aus der Eichkurve (Abb. 5) ablesbar. Benennung von Ordinate und Abszisse wie in Abb. 1

trapolation (am besten mit Hilfe eines biegsamen Lineals) rekonstruiert man zwischen 420 und $580 m\mu$ den Verlauf der Extinktionskurve des eosinfreien Harns (dünn gezeichnete Kurve b in Abb. 4). ϵ_1 , die Extinktionsdifferenz zwischen dem eosinhaltigen Urin und der intrapolierten eosinfreien Harnkurve bei $515 m\mu$, ist ein Maß für die vorliegende Eosinkonzentration.

Abbildung 5 zeigt die Eichkurve nach MACK (26), die für alle Extinktionsdifferenzen bei $515 m\mu$ die zugehörige Konzentration in γ Eosin pro ccm Lösungsmittel angibt. Die Kurve a in Abbildung 4 (identisch mit Kurve I der Abb. 9 auf S. 46) gibt die Extinktionen des Urins der 1.

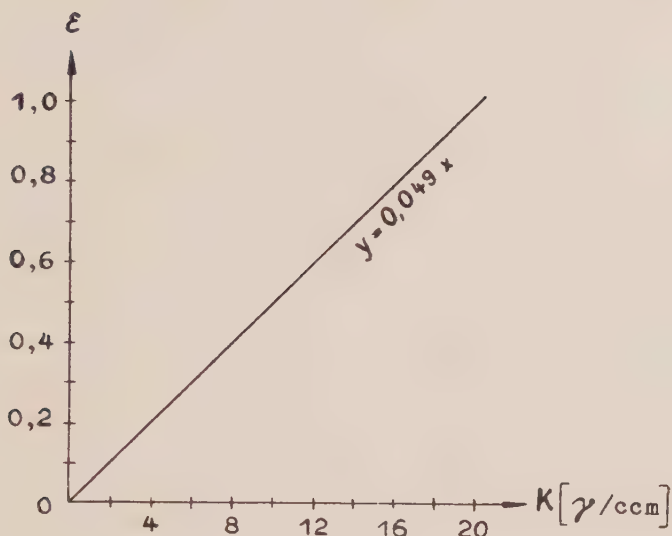


Abb. 5: Eichkurve für die quantitative Eosinbestimmung
 ϵ = Extinktionsdifferenz bei 515 μ zwischen dem eosinhalten Harn und der intrapolierten eosinfreien Harnkurve
 K = Eosinkonzentration in g/ccm Lösungsmittel

Stunde nach Injektion des Eosins in Versuchsprotokoll Nr. 24 (auf Seite 44) wieder. In diesem Falle beträgt die Extinktionsdifferenz $\epsilon_1 = 0,446$, was einer Konzentration von 9,1 g Eosin pro ccm Urin entspricht. Da die Harnmenge in dem genannten Zeitraum 105 ccm betrug, wurden also $9,1 \cdot 105 = 955$ g Eosin ausgeschieden.

Aus dem Gesagten geht hervor, auf welche Weise das Ergebnis des Atebrin-Eosin-Tests zu ermitteln ist. Beim 1. Untersuchungsgang mit Atebrin werden die Extinktionen der einzelnen Harnportionen im Bereiche von 390 bis 510 μ in Abständen von 10 μ spektralphotometrisch bestimmt. Dabei

werden nicht nur etwa vorhandene für das Atebrin typische Absorptionsmaxima bei 420, 430 und 450 μ u erfaßt, sondern auch bei Vermehrung des Stercobilins und verwandter Substanzen die entsprechende Zacke bei 490 μ u⁺).

Die quantitative Bestimmung des Atebringehaltes im Urin hat sich für die Tumordiagnostik als nicht brauchbar erwiesen (MACK, 26). Da es sich dabei nämlich fast stets um nur sehr geringe Farbstoffmengen handelt, ist in jedem Falle eine Extraktion mit Äther notwendig, wobei die bei spektralphotometrischer Untersuchung malignomtypische "Maskierung" des Atebrins verlorengel⁺⁺).

Beim 2. Untersuchungsgang mit Eosin werden die Harnextinktionen im Bereiche zwischen 420 und 580 μ u gemessen, wiederum im Abstände von je 10 μ u, zusätzlich bei 515 μ u. In der besprochenen Weise führt man beim Eosin nicht nur eine qualitative, sondern auch eine quantitative Bestimmung durch.

Für die Malignomdiagnostik stehen somit folgende 3 Kriterien zur Verfügung:

1. die Dauer der Atebrinausscheidung
2. die Dauer der Eosinausscheidung
3. die ausgeschiedene Eosinmenge

⁺) vgl. Seite 19 ff.

⁺⁺) vgl. Seite 12

IV. Untersuchungsergebnisse =====

Es wurden insgesamt 40 Personen untersucht, davon 37 mit dem Kombinationstest und 3 mit Atebrin allein. Sie sind in folgende drei Gruppen einzuteilen:

- Gruppe I: 15 Patienten mit histologisch gesicherten malignen Tumoren und Morbus Hodgkin;
- Gruppe II: 8 Patienten, bei denen die Diagnose eines Malignoms nicht histologisch gesichert war oder nur Verdacht auf ein Malignom vorlag;
- Gruppe III: 17 Personen ohne maligne Tumoren, die sich wie folgt aufgliedern: 14 Patienten mit anderen Diagnosen als der eines Tumors, 2 Patienten mit benignem Tumor und 1 Gesunder (Selbstversuch).

Im folgenden sollen die untersuchten Fälle einzeln besprochen werden, wobei jeweils unter Berücksichtigung der auf den Seiten 62 - 71 zusammengefaßten Erkenntnisse zu dem Untersuchungsergebnis Stellung genommen wird. Eine tabellarische Übersicht folgt auf den Seiten 58 - 60.

Gruppe I: Histologisch gesicherte Malignome =====

N r . 1

J. P., 52jährige Patientin mit Bronchial-Carcinom, Lymphangiosis carcinomatosa sowie Lymphknoten-, Leber- und Nierenmetastasen, durch Sektion bestätigt. Histologisch: vorwiegend großzelliges, differenziertes Carcinoma solidum. Vor dem Test noch keine Therapie. Der Test fand 6 Wochen ante exitum statt.

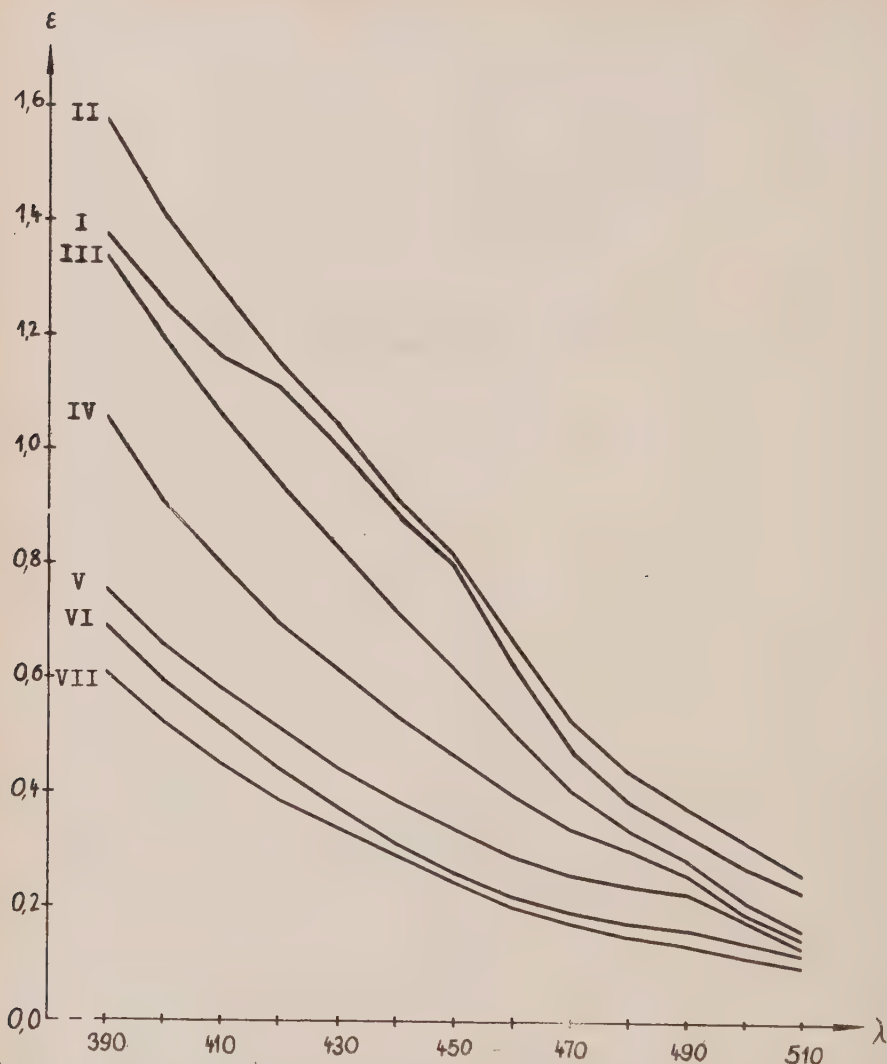


Abb.6: Malignomtypische Atebrinausscheidung (3 Stunden pos.)
 der Patientin Nr.1 mit metastasierendem Bronchial-Ca.
 Extinktionskurven des Harns nach Injektion von 0,1 g Atebrin i.v.
 Erläuterungen: ϵ = Extinktion; λ = Wellenlänge in μ
 I = 1.Std. post inject.; Atebrinzacken bei 420, 430 u. 450 μ
 II = 2.Std. " " ; " " 430 und 450 μ
 III = 3.Std. " " ; schwache Atebrinzacke bei 450 μ
 IV = 4.Std. " " ; Kurve weist keine Atebrinzacken auf
 V = 5.Std. " " ; " " " " "
 VI = 6.-7.Std. " " ; " " " " "
 VII = 8.-10.Std. " " ; " " " " "

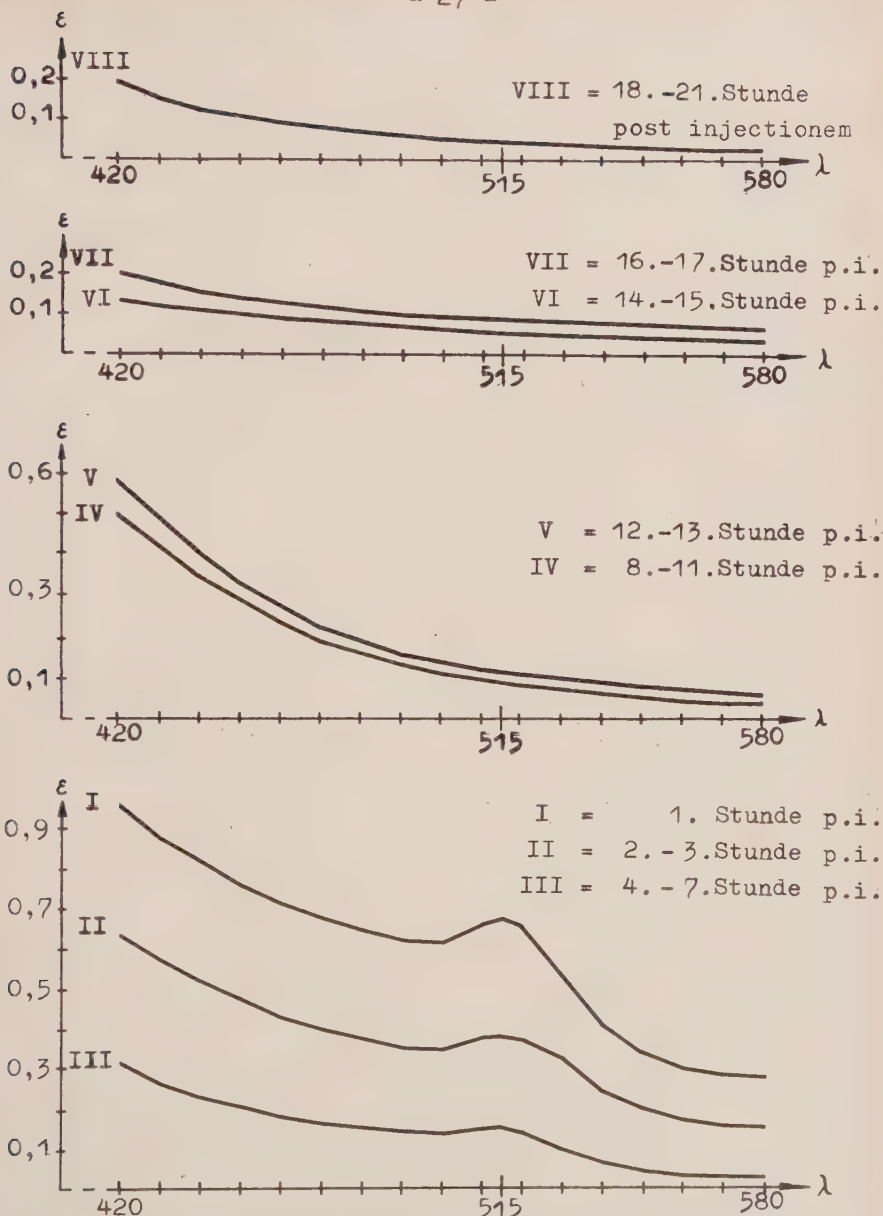


Abb. 7: Malignomtypische Eosinausscheidung (7 Stunden pos.)
 der Patientin Nr. 1 mit metastasierendem Bronchial-Ca.
 Extinktionskurven des Harns nach Injektion von 2 ccm einer
 2,5%igen Eosinlösung. - ϵ = Extinktion; λ = Wellenlänge in nm.
 Die quantitative Auswertung der Eosinausscheidung ist auf
 Seite 21 ff. an einem Beispiel durchgeführt.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 3 Stunden positiv

Eosin: 7 Stunden positiv

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	4,0	50	200
2. - 3. Std.	2,6	60	156
4. - 7. Std.	1,2	160	192
			Gesamtausscheidung: 548 γ

Bemerkungen:

Übereinstimmung aller drei Testkriterien. Malignompositives Ergebnis von großer Verlässlichkeit.

N r. 2

J. Z., 58jähriger Patient mit Bronchial-Ca., Pleurainfiltration und Metastasen in Wirbelsäule, Rippen, Leber und Nieren, durch Sektion bestätigt. Histologisch: kleinzelliges Carcinoma solidum.

Die Behandlung mit Röntgenstrahlen wurde nach Verabreichung von insgesamt 4500 r(t) 1 Monat vor dem Test beendet. Der Test fand 11 Wochen ante exitum statt.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 0 Stunden positiv

Eosin: 11 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. - 3. Std.	13,4	100	1340
4. - 11. Std.	2,9	215	623

Gesamtausscheidung: 1963 γ

Bemerkungen:

Keine Übereinstimmung aller drei Testkriterien. Das völ-

lige Ausbleiben der Atebrinausscheidung weist sehr auf auf einen malignen Prozeß hin, die Ausscheidungszeit des Eosins steht damit in Einklang. Quantitativ liegt die Eosinausscheidung jedoch oberhalb der Malignomgrenze.

N r. 3

J. R., 64jähriger Patient mit unbestrahltem Bronchial-Ca., Lungen- und Pleurainfiltration sowie Metastasen in Wirbelsäule, Leber, Magen und Darm; durch Sektion bestätigt. Test 2 Wochen ante exitum.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 3 Stunden positiv

Eosin: 13 Stunden positiv
quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	11,0	23	253
2. - 3. Std.	8,6	65	558
4. - 11. Std.	1,1	240	264
12. - 13. Std.	1,2	65	78

Gesamtausscheidung: 1153 γ

B e m e r k u n g e n :

Keine Übereinstimmung der Testkriterien. Atebrinzeit malignompositiv, Eosinzeit uncharakteristisch, Menge der Eosinausscheidung im malignomnegativen Bereich.

N r. 4

F. V., 70jähriger Patient mit metastasierendem Bronchial-Ca. Ein exzidiierter Lymphknoten ergab histologisch eine Metastase eines Adeno-Carcinoms. Der Primärtumor wurde röntgenologisch diagnostiziert; er wurde seit 3 Wochen vor dem Test mit insgesamt 5000 r(t) bestrahlt.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 3 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt	Eosinkonzentration	Urinmenge	Eosingehalt
post inject.	im Urin in γ /ccm	in ccm	des Urins in γ
1. Stunde	10,4	27	281
2.-3. Std.	3,7	40	148

B e m e r k u n g e n :

Gesamtausscheidung: 429 γ

Die verlängerte und damit malignomnegative Atebrinausscheidung ist nicht auf Restharn zurückzuführen, da ein Dauerkatheter eingelegt wurde. Verschiedene Autoren (7, 25, 28, 38, 41) gelangten auf Grund einer Anzahl ähnlicher Befunde zu der vorläufig noch hypothetischen Ansicht, daß die malignomnegative Atebrinausscheidung auf die zur Zeit des Testes stattfindende intensive Röntgenbestrahlung zurückzuführen sei (vgl. S. 68 f.). - Die Eosinausscheidung ist nach Dauer und Menge malignompositiv.

N r. 5

J. O., 74jähriger Patient mit metastasierendem Larynx-Ca. (histologisch: verhornendes Plattenepithel-Ca.). Zustand nach Kehlkopfexstirpation sowie mehrmaligen Röntgenbestrahlungen innerhalb von 2 Jahren, zum letzten Male längere Zeit vor dem Test. Test 1 Tag ante exitum beendet. Bei der Sektion fanden sich zahlreiche Lungenmetastasen und eine sog. gutartige "Prostatahypertrophie".

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 5 Stunden positiv

Eosin: 17 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt	Eosinkonzentration	Urinmenge	Eosingehalt
post inject.	im Urin in γ /ccm	in ccm	des Urins in γ
1. - 3. Std.	1,8	50	90
4. - 11. Std.	0,9	110	99
12. - 13. Std.	0,6	125	75
14. - 15. Std.	0,6	35	21
16. - 17. Std.	0,5	50	25

Gesamtausscheidung: 310 γ

Bemerkungen:

Daß die Atebrinausscheidung die Malignomgrenze um 2 Stunden überschreitet, ist offenbar auf Restharn zurückzuführen, da die Sektion eine sog. Prostatahypertrophie ergab; ein Dauerkatheter wurde aus Rücksicht auf den moribunden Zustand des Patienten nicht eingelegt.- Dasselbe gilt offenbar von der Dauer der Eosinausscheidung, deren Menge aber im malignomtypischen Bereiche liegt.

N r. 6

F. F., 64jähriger Patient mit Meso-Epipharynx-Carcinom und regionärer Metastasierung. Histologisch: sog. aneplidermoides Pflasterzell-Carcinom. Vor dem Test keine Röntgenbestrahlung oder sonstige Therapie.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 4 Stunden positiv

Eosin: 3 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	0,3	125	38
2.-3. Std.	2,3	100	230

Gesamtausscheidung: 268 γ

Bemerkungen:

Die Atebrinausscheidung überschreitet die Malignomgrenze um 1 Stunde, was offenbar auf Harnverhaltung infolge von "Prostatahypertrophie" zurückzuführen ist, da der Patient Beschwerden beim Wasserlassen angibt.- Die Eosinausscheidung ist nach Dauer und Menge malignompositiv.

N r. 7

Y. M.-E., 46jährige Patientin mit histologisch gesichertem inoperablem szirrhösem Mamma-Ca. links, Steinthal III, mit generalisierter Aussaat in die Lunge und das gesamte Skelettsystem. Röntgenbestrahlung wurde nach Verabreichung von 3500 r(t) 4 Monate vor dem Test beendet, ebenso Anertanbehandlung. Seitdem Dolviran, Palliacol, Luminal.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 3 Stunden positiv

4. und 5. Stunde negativ

7. und 10. Stunde positiv

Eosin: 3 Stunden positiv (ferner isoliert 14.-15. Std. pos.)
quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. - 3. Std.	0,4	220	88
4. - 11. Std.	Ø	375	0
12. - 13. Std.	Ø	100	0
14. - 15. Std.	0,2	80	16
16. - 21. Std.	Ø	120	0

Gesamtausscheidung: 104 γ

B e m e r k u n g e n :

Übereinstimmung aller drei Testkriterien. Malignompositives Ergebnis von großer Verlässlichkeit.- Daß die Farbstoffausscheidung nach einer Latenzzeit wieder vorübergehend auftritt wie hier bei Atebrin und Eosin, wurde nach MACK auch verschiedenentlich von früheren Untersuchern dieses Arbeitskreises beobachtet, wenn starke Generalisation des malignen Wachstums vorlag.

N r. 8

G. L., 53jähriger Patient mit metastasierendem intrapulmonalem Retothelsarkom im Beginn der Generalisation. Ein exzidiierter Lymphknoten ergab histologisch ein unreifes großzelliges Reticulo-Sarkom. Der Primärtumor, bis zum

Testbeginn noch unbestrahlt, wurde röntgenologisch diagnostiziert. Der Test fand 5 Monate ante exitum statt.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 3 Stunden positiv
 =====
 9 Stunden positiv
 =====
 quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. - 7. Stunde	2,0	330	660
8. - 9. Stunde	0,6	45	27
			Gesamtausscheidung: 687 γ ====

B e m e r k u n g e n :

Übereinstimmung aller drei Testkriterien. Malignompositives Ergebnis von großer Verlässlichkeit.

N r. 9

L. B., 55jähriger Patient mit histologisch gesicherten multiplen Metastasen eines Adeno-Carcinoms in der Wirbelsäule, den Rippen, den paraaortalen Lymphknoten und der Leber, durch Sektion bestätigt. Der Primärtumor konnte weder klinisch noch pathologisch-anatomisch nachgewiesen werden. Der Test fand 4 Monate ante exitum statt.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 5 Stunden positiv
 =====

Eosin: In der 1. Stunde geringste, quantitativ nicht erfaßbare Spuren, ab 2. Stunde negativ
 =====

B e m e r k u n g e n :

Keine Übereinstimmung der drei Testkriterien. Doch weist die fast völlig ausbleibende Eosinausscheidung sehr auf ein Malignom hin.

N r. 10

E. M., 26jähriger Patient mit histologisch gesicherter Struma maligna und Metastasen im Bereiche des Kopfes. Eine Behandlung mit Radiojod wurde 1 Monat vor dem Test durchgeführt.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv
=====

Eosin: 3 Stunden positiv
=====

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	0,1	50	5
2. - 3. Stunde	2,1	95	200

Gesamtausscheidung: 205 γ
=====

B e m e r k u n g e n :

Die Atebrinausscheidung ist möglicherweise deshalb malignomnegativ, weil der Patient wohl noch unter der Wirkung der vor 1 Monat verabreichten hohen therapeutischen Radiojoddosis stand (vgl. Seite 68 f.).- Die Eosinausscheidung ist dagegen nach Dauer und Menge malignompositiv.

N r. 11

A. R., 18jähriger Patient mit histologisch gesicherter maligner Lymphogranulomatose im Übergang in die sarkomatöse Form. Therapie: Sanamycin. Unbestrahlt. Der Test fand 7 Monate ante exitum statt. Die Sektion ergab einen Morbus Hodgkin der Lymphknoten, Leber und Milz.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 3 Stunden positiv (1. Stunde negativ!)

Eosin: 3 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	2,4	75	180
2.-3. Stunde	2,9	110	319

Gesamtausscheidung: 499 γ

Bemerkungen:

Übereinstimmend ergeben alle drei Testkriterien bei diesem Patienten mit Morbus Hodgkin ein malignompositives Resultat.

N r. 12

W. R., 24jähriger Patient mit histologisch gesicherter maligner Lymphogranulomatose, wahrscheinlich bereits im sarkomartigen Stadium. Röntgenbefund: kinderfaustgroßer Mediastinaltumor. Unbestrahlt. Die Behandlung erfolgte mit Sanamycin.- Als gebessert 3 Wochen nach dem Test nach Hause entlassen.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 0 Stunden positiv (nur in der 10. Std. positiv)

Eosin: 15 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	6,5	50	325
2.-3. Std.	19,4	80	1576
4.-11. Std.	2,5	185	462
12.-13. Std.	Spuren	90	Spuren
14.-15. Std.	0,4	125	50

Gesamtausscheidung: 2413 γ

Bemerkungen:

Die Ausscheidungsdauer des Atebrins ist malignomtypisch, diejenige des Eosins ist uncharakteristisch. Die eliminierte Eosinmenge entspricht dagegen der Nichttumor-Norm

N r. 13

J. S.⁺⁾ , 26jährige Patientin mit histologisch gesicherter maligner Lymphogranulomatose, unbestrahlt.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 3 Stunden positiv
=====

Bemerkungen: Ebenso wie bei den Patienten Nr. 11 und 12 mit maligner Lymphogranulomatose ist das Ergebnis der Atebrinausscheidung malignompositiv.

N r. 14

K. H.⁺⁾ , 71jähriger Patient mit histologisch gesichertem Lymphosarkom. Leuko: 48000. BSG 18/40.- Therapie: Coramin, Decortin, Depot-Testoviron, Depot-Novadral. Keine Bestrahlung. - Der Test fand 3 Wochen ante exitum statt. Die Sektion ergab lymphozytoide Infiltrate im Femur- und Wirbelmark, in der Leber, im Mesenterium und in den Nieren.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 0 Stunden positiv
=====

Bemerkungen: Das Ergebnis der Atebrinausscheidung ist malignompositiv.

N r. 15

A. B.⁺⁾ , 41jähriger Patient mit histologisch gesichertem ins Abdomen metastasierendem Hoden-Carcinom. Die Behandlung erfolgte mit Röntgenstrahlen, bis zum Test je 2200 r(o) auf 3 Felder, und zwar Primärtumor und Metastasen.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv
=====

Bemerkungen: Die malignomnegative Atebrinausscheidung ist offenbar auf die zur Zeit des Tests durchgeführte Behandlung mit Röntgenstrahlen zurückzuführen (s.S.68).

⁺⁾ Diese Patienten wurden nur mit Atebrin untersucht.

Gruppe II: Patienten mit nicht histologisch gesicherter
=====

Diagnose eines Malignoms oder Tumorverdacht
=====

N r. 16

M. M., 71jährige Patientin mit hartem, höckerigem Tumor, der den ganzen Unterbauch einnimmt; Verdacht auf Ovarial-Carcinom. Ferner Bronchopneumonie und leicht hyperthyreotische Struma. Im Blutbild auffällig: Leuko 18800; Stabk. 11 %; Segm. 80 %; Lympho 4 %; Mono 4 %; Baso 1 %.- BSG 32/60.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 1. und 2. Stunde negativ
=====

3. und 4. Stunde positiv

7. Stunde negativ

Eosin: 1. Std., 2. - 3. Std. und 4. - 6. Stunde negativ
=====

7. - 10. und 11. - 17. Stunde: jeweils geringste,
quantitativ nicht erfaßbare Spuren.

Bemerkungen: Übereinstimmung aller drei Testkriterien. Malignompositives Ergebnis von großer Verlässlichkeit. Wegen des Wiedereinsetzens der Farbstoffausscheidung nach einer Latenzzeit vgl. die "Bemerkungen" bei Patientin Nr. 7.

N r. 17

A. L., 76jährige Patientin mit histologisch nicht gesichertem Mamma-Carcinom ohne manifeste Metastasen. Befund: Die rechte Mamille ist seit 2 Monaten eingezogen; apfelgroße Resistenz, auf der Unterlage gut verschieblich, ebenso die Haut darüber. Vor dem Test unbestrahlt.- Im Blutbild auffällig: Leuko 3700; Stabk. 3 %; Segm. 44 %; Lympho 46 %; Eos. 2 %; Mono 4 %; Mast 1 %.- BSG 39/60.- Ferner seit 8 Jahren Herzbeschwerden: Anfälle von Atemnot, Schwindel und Sterbegefühl. Absolute Arrhythmie; Blutdruck (nach Riva-Rocci) um 230/90.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 1. - 3. Stunde negativ
 =====
 4. und 5. Stunde positiv
 danach wieder negativ

Eosin: 15 Stunden positiv (in der 14. - 15. Stunde jedoch nur noch geringste, quantitativ nicht erfaßbare Spuren)
 =====
 quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	Spuren	20	Spuren
2. - 3. Std.	3,4	25	85
4. - 11. Std.	2,1	80	168
12. - 13. Std.	2,1	115	241
14. - 15. Std.	Spuren	100	<u>Spuren</u>

Gesamtausscheidung: 494 γ
 =====

Bemerkungen:

Bei uncharakteristischer Ausscheidungszeit des Eosins ergeben die Atebrinausscheidung und die eliminierte Eosinmenge übereinstimmend ein malignompositives Resultat von großer Verlässlichkeit.- Ähnlich wie bei den Patientinnen Nr. 7 und 16 setzt die Atebrinausscheidung erst nach mehrstündiger Latenz spektralphotometrisch nachweisbar ein.

N r. 18

O. R., 65jähriger Patient mit einem röntgenologisch diagnostizierten unbestrahlten Szirrhus des Magens.- Anamnese: Vor 1 Monat trat nach einem kalten Trunk starkes Erbrechen mit Leibschmerzen auf. Seitdem ist die Passage der Speisen sehr behindert, und der Patient verlor 10 kg an Gewicht.- Befund: Sehr reduzierter Körperzustand, Exsiccose. Schmerzen im linken Oberbauch. Blutbild unauffällig außer: 3,61 Mill. Ery bei 75 % Hgb.- BSG: 66/105.- Exitus 2 Wochen nach dem Test. Es erfolgte keine Sektion.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 7 Stunden positiv

Eosin: 11 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	7,5	63	472
2. - 3. Std.	9,3	62	577
4. - 11. Std.	1,6	160	256

Gesamtausscheidung: 1305 γ

Bemerkungen:

Da die Ergebnisse der drei Testkriterien untereinander nicht übereinstimmen, ermöglicht der Atebrin-Eosin-Test bei diesem Patienten keine verlässliche Aussage.

N r. 19

F.Sch., 70jähriger Patient mit metastasierendem Prostata-Ca. (saure Serumphosphatase auf 3,5 G.E. erhöht; osteolytische Metastasen im rechten Schambeinast), Lues latens und myogener Herzinsuffizienz mit Leberstauung.- Hormonbehandlung seit 2 Monaten vor dem Test: 3mal Implantation von je 50 mg Cyren A. Dabei normalisierte sich die saure Serumphosphatase, der Restharn verminderte sich, und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ging von 20/47 auf 9/18 zurück.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 11 Stunden positiv, später jeweils noch geringe Spuren, wohl infolge Restharns.

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	6,7	155	1038
2. - 3. Std.	3,5	280	980
4. - 11. Std.	1,4	1000	1400

Gesamtausscheidung: 3418 γ

Bemerkungen: Keine Übereinstimmung der drei Testkriterien. Da ein Dauerkatheter mit Rücksicht auf das Prostata-Carcinom nicht eingelegt wurde, kam es offenbar infolge des klinisch nachgewiesenen Restharns zur Verlängerung der Ausscheidungsdauer beim Atebrin und wohl auch beim Eosin. Ob eine intensive Hormonbehandlung des Prostatacarcinoms wie in diesem Falle zu einer malignomnegativen Menge der Eosinausscheidung führt, darüber liegen noch keine gesicherten Erfahrungen vor.

N r. 20

E. E., 20jährige Patientin mit Verdacht auf Lymphogranulomatose. Die Halslymphknoten sind geschwollen und miteinander verbacken. Die Lungendurchleuchtung ergibt ein stark verbreitertes Mediastinum. Für Tuberkulose klinisch und röntgenologisch kein Anhalt. Keine Probebiopsie. Blutbild: Hgb 75 %; FI 1,0; Ery 3,79 Mill.; Leuko 6800; Stabk. 10 %; Segm. 63 %; Lympho 20 %; Eos. 3 %; Mono 2 %; Baso 1 %; Plasmazellen 1 %.- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 78/113.- Vor dem Test keine Bestrahlung oder sonstige Therapie.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 21 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	0,7	115	80
2. - 3. Std.	1,9	235	447
4. - 11. Std.	0,6	250	150
12. - 13. Std.	0,9	80	72
14. - 15. Std.	0,7	150	105
16. - 17. Std.	0,9	225	203
18. - 21. Std.	0,5	280	140

Gesantausscheidung: 1197 γ

Bemerkungen:

Bei dieser Patientin mit Verdacht auf Lymphogranulomatose ist das Ergebnis aller drei Testkriterien übereinstimmend malignomnegativ.

N r. 21

M. M., 55jährige Patientin mit Verdacht auf Lymphogranulomatose. Differentialdiagnostisch kommt auch ein M. Boeck in Betracht. Röntgenbefund ein halbes Jahr vor dem Test: tumoröse, vermutlich drüsige Verbreiterung des oberen Mediastinalschattens, die zur Zeit des Testes nach intensiver Bestrahlung nicht mehr nachweisbar war. Eine Probeexzision konnte nicht vorgenommen werden, da keine oberflächlichen Lymphknoten vorhanden waren.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 7 Stunden positiv

Eosin: 11 Stunden durchgehend positiv
12.-13. Stunde negativ
14.-15. Stunde: geringste Spuren
16.-17. Stunde negativ
18.-21. Stunde: geringste Spuren
quantitativ:

Zeitabschnitt	Eosinkonzentration	Urinmenge	Eosingehalt
post inject.	im Urin in γ /ccm	in ccm	des Urins in γ
1. Stunde	19,9	65	1292
2.- 3. Std.	8,9	45	400
4.-11. Std.	0,4	245	98

Bemerkungen:

Gesamtausscheidung: 1790 γ

Diese Patientin mit Verdacht auf Lymphogranulomatose bietet mit ihrer Atebrin- und quantitativen Eosinausscheidung ein malignomnegatives Ergebnis. Der zeitliche Verlauf der Eosinausscheidung ist uncharakteristisch.

N r. 22

G. H., 56jähriger Patient mit chronischer leukämischer Lymphadenose. Seit einem Jahre klagt er über ein Spannungsgefühl unter dem linken Rippenbogen und Anschwellen der Beine.- Befund: Der untere Leberrand ist drei Querfinger unter dem rechten Rippenbogen tastbar. Starker Ascites, daher ist die Milz nicht sicher tastbar. Beinödeme. Die axillaren und inguinalen Lymphknoten sind vergrößert tastbar, ihre histologische Untersuchung nach einer Probeexzision ergibt eine Veränderung in der Art einer leukämischen Lymphadenose.- Blutbild: Hgb 60 %; FI 1,0; Ery 3,03 Mill.; Leuko 14400; Segm. 12 %; Lympho 85 %; Eosinoph. 1 %; Baso 1 %; Mono 1 %.- Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit; 11/26.- Der Test war zwei Tage ante exitum beendet .

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 7 Stunden positiv
=====

Eosin: 11 Stunden positiv
=====

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. - 3. Std.	0,3	275	83
4. - 11. Std.	0,3	455	137

Gesamtausscheidung: 220 γ
=====

B e m e r k u n g e n :

Die Atebrinausscheidung überschreitet die Malignomgrenze um 4 Stunden, was offenbar auf Restharn zurückzuführen ist, da sich der stark kachektische Patient zum Wasserlassen nicht erheben konnte.- Die Eosinausscheidung ist Dauer und Menge malignompositiv.

N r. 23

W. K., 48jährige Patientin mit Zustand nach Ablatio mammae wegen Carcinoms im Jahre 1938 und Zustand nach Bestrahlung eines Uterus-Carcinoms (Collum-Carcinoms der Gruppe II) im Jahre 1951. Sie klagt jetzt über Schmerzen in der Brustwirbelsäule, im rechten Oberarm und im rechten Schienbein. Klinisch und röntgenologisch wie bereits mehrmals zuvor kein Anhalt für Metastasen. Das Blutbild ist ohne Besonderheiten. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beträgt 13/30.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 5 Stunden positiv
=====

Eosin: 21 Stunden positiv
=====

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	3,7	40	148
2. - 3. Std.	6,4	32	205
4. - 11. Std.	0,4	150	60
12. - 13. Std.	0,2	50	10
14. - 15. Std.	0,2	125	25
16. - 17. Std.	0,1	240	24
18. - 21. Std.	0,1	115	12

Gesamtausscheidung: 484 γ =====

B e m e r k u n g e n :

Keine Übereinstimmung der Ergebnisse der drei Testkriterien. Daher ermöglicht der Test in diesem Falle keine verlässliche Aussage, ob ein Malignom vorliegt oder nicht.

Gruppe III: Personen ohne Malignom

N r. 24

Selbstversuch. Gesund.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 21 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	9,1	105	955
2. - 3. Std.	5,3	115	610
4. - 9. Std.	1,1	260	286
10. - 11. Std.	1,0	205	205
12. Stunde	0,9	30	27
13. Stunde	0,3	75	23
14. - 15. Std.	0,3	120	36
16. - 17. Std.	0,3	170	51
18. - 21. Std.	0,1	315	32

Gesamtausscheidung: 2225 γ

B e m e r k u n g e n :

Übereinstimmend ergeben alle drei Kriterien ein malignom-negatives Testergebnis, das somit sehr verlässlich ist.

N r. 25

O. J., 45jährige Patientin mit Monozytenangina.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 21 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. - 3. Std.	13,3	145	1928
4. - 11. Std.	2,7	220	594
12. - 13. Std.	1,4	100	140
14. - 15. Std.	0,7	90	63
16. - 17. Std.	0,7	105	73
18. - 21. Std.	0,3	190	57

Gesamtausscheidung: 2855 γ

B e m e r k u n g e n :

Übereinstimmend ergeben alle drei Kriterien ein malignom-negatives Resultat, das somit sehr verlässlich ist.

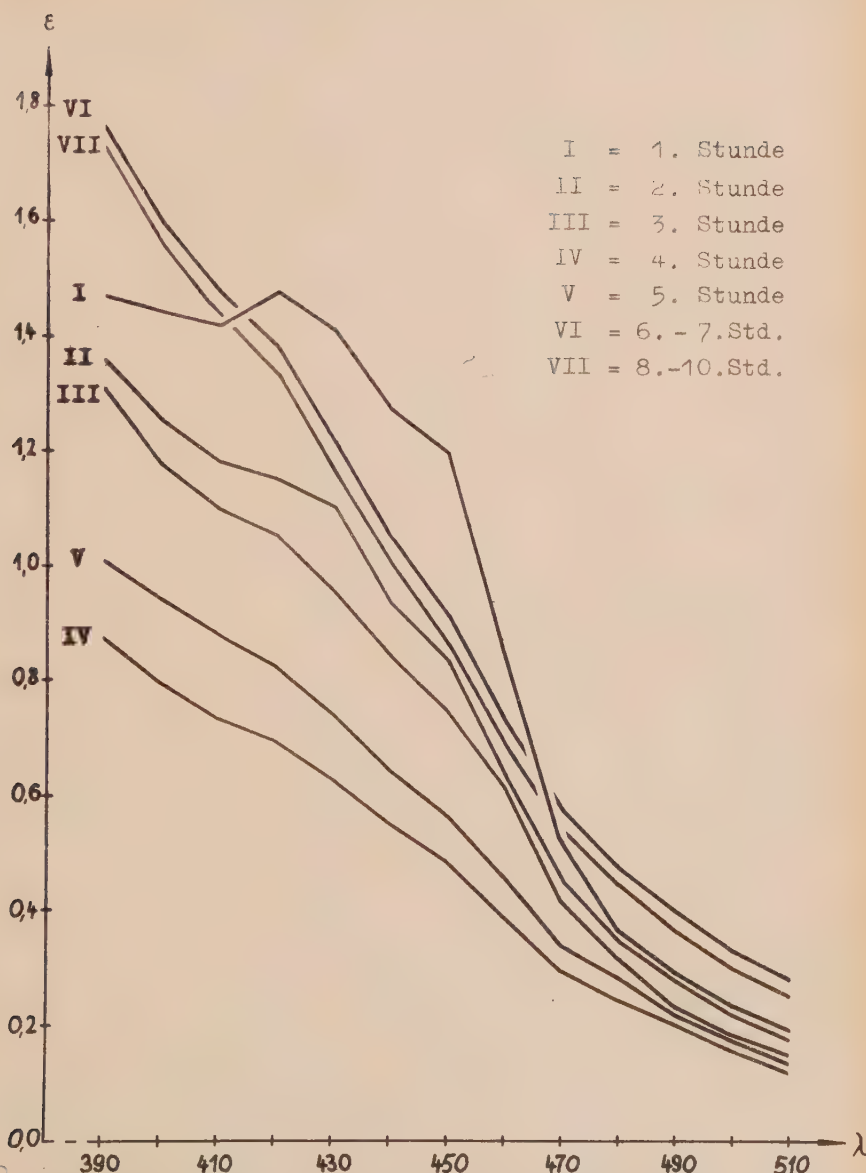


Abb. 8: Malignomnegative Atebrinausscheidung (10 Stunden pos. eines Gesunden (Protokoll-Nr. 24). Extinktionskurven des Harns nach i.v. Injektion von 0,1 g Atebrin. ϵ = Extinktion; λ = Wellenlänge in $m\mu$. In allen Kurven durch Atebrin typische Absorptionszacken bei 420 und 450 $m\mu$, in den Kurven I - V außerdem bei 430 $m\mu$. Hoher Atebringehalt des Urins der 1. Stunde.

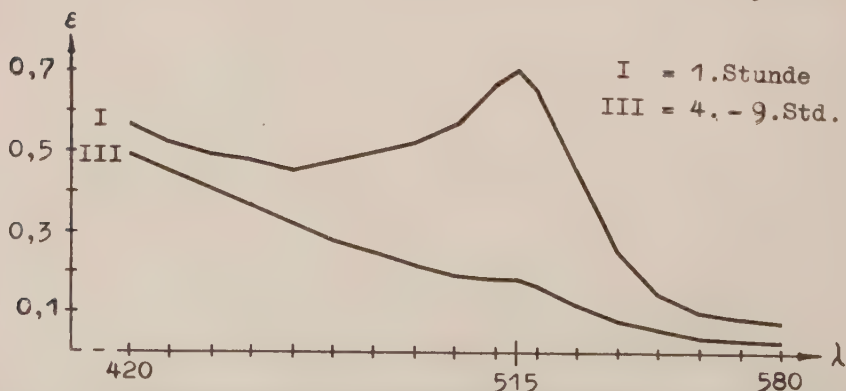
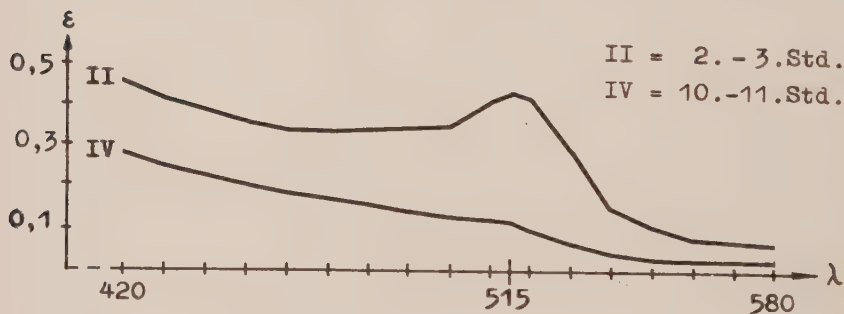
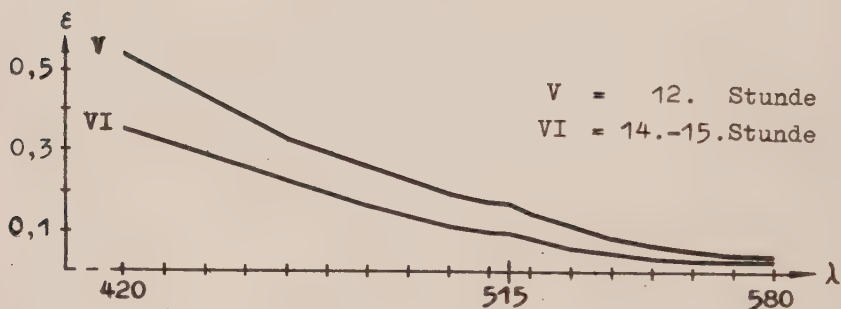
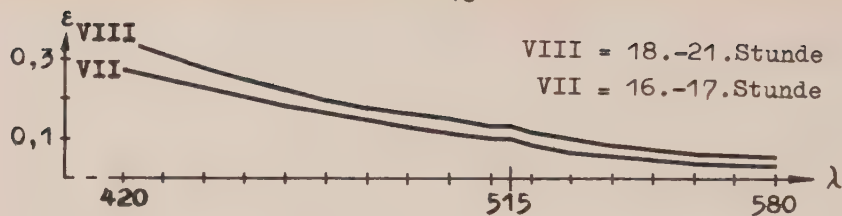


Abb. 9: Malignomnegative Eosinausscheidung (21 Stunden pos.) eines Gesunden (Protokoll-Nr.24). Extinktionskurven des Harns nach i.v. Injektion von 2 ccm einer 2,5%igen Eosinlösung. ϵ = Extinktion; λ = Wellenlänge in $m\mu$. Quant.Auswertg.s.S.21 ff.

N r. 26

M. B., 20jährige Patientin mit chronischer Tonsillitis (daher wurde zu Beginn der Behandlung eine Tonsillektomie vorgenommen) und chronischer Glomerulonephritis ohne Zeichen der Niereninsuffizienz.- Harnbefunde: Anfangs bestand eine Hämaturie. Albuminurie von Esbach 7,5 ‰, die durch die Therapie (Reisdiät, Wärme, Birutan, Vitamin B-Komplex, Gebion und Sedativa) auf 2 ‰ zurückging. Vereinzelt granulierte Zylinder.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv
=====

Eosin: 21 Stunden positiv
=====

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	68,7	25	1717
2.-3. Std.	24,3	25	607
4.-11. Std.	3,5	95	332
12.-13. Std.	1,9	25	47
14.-15. Std.	2,7	30	81
16.-21. Std.	0,3	50	15

Gesamtausscheidung: 2799 γ =====
=====

Bemerkungen:

Übereinstimmend ist das Ergebnis aller drei Testkriterien malignomnegativ und somit sehr verlässlich.

N r. 27

M. F., 30jährige Patientin mit sekundär chronischer Polyarthrititis rheumatica. Während der letzten acht Jahre traten akute rheumatische Schübe auf, die fast alle Gelenke betrafen. Zur Zeit des Testes fieberfrei. Das Blutbild ist unauffällig. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit.34/57.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv
=====

Eosin: 13 Stunden positiv, 14.-15. Std. negativ,
=====

16.-17. Std. Spuren, 18.-21. Std. negativ.

Eosin quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	40,6	50	2030
2. - 3. Std.	8,7	60	522
4. - 11. Std.	1,3	110	143
12. - 13. Std.	0,6	55	330

Gesamtausscheidung: 3025 γ ---

Bemerkungen:

Bei uncharakteristischer Eosinzeit ergeben die beiden anderen Testkriterien übereinstimmend ein malignomnegatives Resultat, das als verlässlich zu bezeichnen ist.

N r. 28

A. W., 47jährige Patientin mit Zustand nach akutem Schub bei sekundärer chronischer Polyarthritis rheumatica, Myokardschaden und chronischer Otitis media. 29jährig erkrankte sie im Anschluß an eine Diphtherie erstmals mit akuter Polyarthrit is aller Gelenke. Seitdem traten öfters akute Schübe auf, der letzte vor 3 Wochen. Zur Zeit des Testes fieberfrei. Das Blutbild entspricht der Norm. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beträgt 22/34.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 2 Stunden positiv

Eosin: 21 Stunden positiv (nur 14. - 15. Std. negativ)
quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	27,5	65	1788
2. - 3. Std.	5,6	100	560
4. - 11. Std.	2,2	125	275
12. - 13. Std.	0,4	115	45
14. - 15. Std.	0	275	0
16. - 17. Std.	0,4	135	54
18. - 21. Std.	0,6	55	33

Gesamtausscheidung: 2755 γ ---

Bemerkungen: Keine Übereinstimmung aller drei Testkriterien, daher erlaubt der Atebrin-Eosin-Test bei dieser Patientin keine sichere Aussage. Zu erwähnen ist aber, daß bei Malignompatienten niemals eine so große während der 1. Stunde ausgeschiedene Eosinmenge gefunden wurde wie hier.

N r . 29

A. R., 65jährige Patientin mit Diabetes mellitus. Sie befindet sich deswegen seit drei Jahren in ärztlicher Behandlung und wurde in die Klinik eingewiesen, da eine neue Einstellung mit Insulin erforderlich war.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 17 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt	Eosinkonzentration	Urinmenge	Eosingehalt
post inject.	im Urin in γ /ccm	in ccm	des Urins in γ
1. Stunde	3,9	125	487
2. - 3. Std.	3,9	260	1013
4. - 11. Std.	1,8	320	576
12. - 13. Std.	1,1	165	182
14. - 15. Std.	0,2	35	7
16. - 17. Std.	0,2	75	15

Gesamtausscheidung: 2280 γ

Bemerkungen:

Übereinstimmend ist das Ergebnis aller drei Testkriterien malignomnegativ und somit sehr verläßlich.

Nr . 30

J. S., 46jähriger Patient mit einer Struma, die beiderseits mannsfaustgroß ist. Der Radiojodtest ergibt weder einen Anhalt für eine Struma maligna noch für eine Hyperthyreose. Zwei Probeexzisionen aus Vorwölbungen des La-

rynix erbringen bei der histologischen Untersuchung keinen Hinweis auf ein Malignom. Nach dem Atebrin-Eosin-Test wird eine Strumektomie durchgeführt und der Patient nach komplikationsloser Heilung entlassen. Zur Zeit des Testes beträgt die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit 23/51, drei Wochen später 10/38. Blutbild ohne Besonderheiten.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 13 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	9,0	95	855
2. - 3. Std.	4,2	235	987
4. - 11. Std.	0,5	200	100
12. - 13. Std.	0,5	60	30

Gesamtausscheidung: 1972 γ

B e m e r k u n g e n :

Gegen den ursprünglichen Verdacht auf ein Malignom spricht auch das Ergebnis des Atebrin-Eosin-Testes: Während die Eosinausscheidungszeit uncharakteristisch ist, erlauben die übereinstimmend malignomnegativen Ergebnisse der beiden übrigen Testkriterien, einen bösartigen Tumor mit großer Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

N r. 31

H. R., 54jährige Patientin mit SUDECKscher Knochenatrophie beider Schultern und Hände, die wohl im Gefolge einer früheren Arthritis rheumatica der Schulter- und kleinen Fingergelenke auftrat. Ferner besteht eine Osteochondrose der Halswirbelsäule. - Das Blutbild ist ohne Besonderheiten. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beträgt 15/30.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 17 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt	Eosinkonzentration	Urinmenge	Eosingehalt
post inject.	im Urin in γ /ccm	in ccm	des Urins in γ
1. Stunde	17,0	80	1360
2. - 3. Std.	5,2	80	416
4. - 11. Std.	1,4	120	168
12. - 13. Std.	0,6	40	24
14. - 15. Std.	0,5	90	45
16. - 17. Std.	0,2	110	22

Gesamtausscheidung: 2035 γ

Bemerkungen:

Übereinstimmend erbringen alle drei Testkriterien ein malignomnegatives Ergebnis von großer Zuverlässigkeit.

N r. 32

V. G., 41jährige Patientin mit perniziöser Anämie. Vor 3/4 Jahr Gastritis, später Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Atemnot, strohgelbe Hautfarbe. Das Sternalpunktat und das periphere Blutbild ergaben zur Zeit des Testes das Bild einer vorbehandelten Perniziosa.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 11 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt	Eosinkonzentration	Urinmenge	Eosingehalt
post inject.	im Urin in γ /ccm	in ccm	des Urins in γ
1. Stunde	5,7	45	255
2. - 3. Std.	4,0	145	580
4. - 11. Std.	1,2	500	600

Gesamtausscheidung: 1435 γ

Bemerkungen:

Keine Übereinstimmung der Ergebnisse aller drei Testkriterien. Daher erlaubt der Test in diesem Falle keine verlässliche Aussage, ob ein Malignom vorliegt oder nicht.

N r. 33

F. K., 45jährige Patientin mit Uterus myomatosus, subacider Gastritis und Coronarinsuffizienz.- Lokalbefund: Oberhalb der Symphyse ist ein hühnereigroßer, derber, mit der Umgebung nicht verwachsener Tumor tastbar. Blutbild: regelrecht. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit: 1/2.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 21 Stunden positiv (jedoch 12. - 15.Std.negativ)

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	4,5	55	246
2. - 3. Std.	4,1	265	1088
4. - 11. Std.	0,9	155	140
12. - 13. Std.	Ø	25	0
14. - 15. Std.	Ø	55	0
16. - 17. Std.	0,5	75	37
18. - 21. Std.	0,3	150	45

Gesamtausscheidung: 1555 γ

B e m e r k u n g e n :

Übereinstimmend ist das Ergebnis aller drei Testkriterien malignomnegativ und somit von großer Verlässlichkeit.

N r. 34

M. B., 51jährige Patientin mit chronischer Bronchitis sowie Spondylose der Hals- und Lendenwirbelsäule.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 13 Stunden positiv

Eosin quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	4,9	55	268
2. - 3. Std.	2,5	190	475
4. - 11. Std.	0,6	530	317
12. - 13. Std.	0,4	175	70

Gesamtausscheidung: 1130 γ

Bemerkungen:

Bei uncharakteristischer Eosinausscheidungszeit ergeben die beiden anderen Testkriterien übereinstimmend ein malignomnegatives Resultat, das als verlässlich zu bezeichnen ist. Da die rekonvaleszente Patientin tagsüber nicht zu Bett lag, sondern umherging, mag sich dies auf die Eosinausscheidung in dem auf den Seiten 69 f. und 71 ff. besprochenen Sinne ausgewirkt haben.

N r. 35

L. K., 47jährige Patientin mit Mitralstenose der Stufe 2, Myokardschaden und Herzinsuffizienz mit vorwiegender Leberstauung.- Die Patientin machte 23jährig einen akuten Gelenkrheumatismus durch, in dessen Verlauf ein Herzfehler festgestellt wurde.- Aus dem jetzigen Befund: Leichte Lippenzyanose. Einige Zahngranulome. EKG: Vorhofflimmern bei Kammerfrequenz von 120/min, totale Irregularität vom schnellen Typ, inkompletter Rechtsschenkelblock.

Farbstoffausscheidung: BSG: 8/19.

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 21 Stunden positiv (12. - 15. Std. negativ)

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	0,6	50	30
2. - 3. Std.	1,8	155	278
4. - 11. Std.	0,5	470	235
12. - 13. Std.	0	45	0
14. - 15. Std.	0	50	0
16. - 17. Std.	0,4	30	12
18. - 21. Std.	0,3	120	35

Gesamtausscheidung: 1130 γ

Bemerkungen:

Keine Übereinstimmung der Ergebnisse aller drei Testkriterien. Daher erlaubt der Test in diesem Falle keine verlässliche Aussage, ob ein Malignom vorliegt oder nicht.

N r. 36

K. P., 74jährige Patientin mit chronischer Gastritis, möglichem Lungenemphysem und allgemeiner Arteriosklerose. Die Anamnese ihrer Magenbeschwerden erstreckt sich über 36 Jahre. Für ein Malignom ergibt sich klinisch und röntgenologisch kein Anhalt.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 21 Stunden positiv (14. - 15. Stunde negativ)
quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	1,6	115	185
2. - 3. Std.	1,8	125	225
4. - 11. Std.	0,6	500	300
12. - 13. Std.	0,4	105	40
14. - 15. Std.	Ø	60	0
16. - 17. Std.	0,4	100	40
18. - 21. Std.	0,4	195	80

Gesamtausscheidung: 870 γ

Bemerkungen:

Übereinstimmend erbringen alle drei Testkriterien ein malignomnegatives Ergebnis von großer Zuverlässigkeit.- Auffällig ist das vorübergehende Ausbleiben der Eosinausscheidung im Zeitraum der 14. - 15. Stunde post injectionem, ähnlich wie bei den Patientinnen Nr. 28, 33 und 35.

N r . 37

O. R., 48jährige Patientin mit Cholecystopathie, chronischer Obstipation und hartnäckiger Hypotonie.- Blutdruck (nach Riva-Rocci): 115/75. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit beträgt 3/11.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 4 Stunden positiv

Eosin: 21 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	29,8	50	1490
2. - 3. Std.	16,2	60	972
4. - 11. Std.	3,0	220	660
12. - 13. Std.	1,3	95	124
14. - 17. Std.	0,4	125	50
18. - 21. Std.	0,4	100	40

Gesamtausscheidung: 3336 γ

B e m e r k u n g e n :

Übereinstimmend ist das Ergebnis aller drei Testkriterien malignomnegativ und somit sehr verlässlich.

N r . 38

A. B., 59jähriger Patient mit histologisch gesicherter cutan-lymphoglandulärer Reticulocytosis benigna vom Typ "Pautrier-Woringer". Starkes Hautjucken, Lymphknotenschwellungen in den Leisten und Axillen. Bluteosinophilie von 11 %, die später auf 27 % anstieg; BSG: 15/30.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 7 Stunden positiv (1. Stunde negativ)

Eosin: 11 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	5,4	40	215
2. - 11. Std.	2,7	300	810

Gesamtausscheidung: 1025 γ

Bemerkungen:

Da die Ergebnisse der drei Testkriterien nicht miteinander übereinstimmen, ist bei diesem Patienten durch den Test keine verlässliche Aussage möglich, ob ein Malignom vorliegt oder nicht.

N r. 39

C. K., 53jährige Patientin mit Panmyelophthise und hochgradiger hämorrhagischer Diathese, durch Sektion bestätigt. Das Knochenmark ergab histologisch fast ausschließlich Fettmark, das in einzelnen Septen kleinere Blutbildungsherde zeigte.- Das Rumpel-Leedesche Phänomen war positiv. Blutbild zur Zeit des Tests: Hgb 60 %; FI 0,85; Ery 3,53 Mill.; Leuko 1100; Segm. 4 %; Lympho 96 %. Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit betrug 17/66.

Farbstoffausscheidung:

Atebrin: 10 Stunden positiv

Eosin: 15 Stunden positiv
quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	0,9	100	90
2. - 3. Std.	1,0	75	75
4. - 11. Std.	0,2	325	65
12. - 13. Std.	Spuren	125	Spuren
14. - 15. Std.	0,5	100	50

Gesamtausscheidung: 280 γ
=====

Bemerkungen:

Keine Übereinstimmung der Ergebnisse aller drei Testkriterien. Daher erlaubt der Test bei dieser Patientin keine verlässliche Aussage darüber, ob ein Malignom vorliegt oder nicht.- Der Grund für die stark reduzierte Eosinausscheidung ist wohl in der allgemeinen Blutgefäßschädigung zu erblicken, wie auf den Seiten 70 f. und 72 ausgeführt.

N r . 40

F. R., 23jährige Patientin mit beiderseitiger juvener Coxarthrose und hochgradiger Kreislauf labilität ohne organischen Befund. Die Lippen sind zyanotisch. Der Blutdruck ist im Stehen geringer als im Liegen. Das Herz ist perkutorisch und auskultatorisch regelrecht, auch der Herzkatheterismus erbrachte keinen pathologischen Befund. Das Blutbild ist ohne Besonderheiten; die Blutkörperchen-senkungsgeschwindigkeit beträgt 4/11.- Röntgenologisch ergab sich als Nebenbefund eine verzögerte Ossifikation der sternalen Clavicula-Epiphysen und der Darmbeinkamm-apophysen.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv
=====

Eosin: 11 Stunden positiv
=====

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	2,5	35	87
2. - 3. Std.	1,9	45	85
4. - 11. Std.	1,2	165	198

Gesamtausscheidung: 370 γ
=====

B e m e r k u n g e n :

Da die Ergebnisse der drei Testkriterien nicht miteinander übereinstimmen, erlaubt der Atebrin-Eosin-Test bei dieser Patientin keine verlässliche Aussage darüber, ob ein Malignom vorliegt oder nicht. Über die hier auffällig reduzierte quantitative Eosinausscheidung siehe Seite 71.

Tabellarische Übersicht über die Ausscheidungsergebnisse

Gruppe I: Histologisch gesicherte Malignome

Patient Nr.	Diagnose	Atebrin- ausscheidung in Stunden	Eosin- ausscheidg. in Stunden	Ausgesch. Eosinmenge in γ
1 52 J. ♀	metastasierendes Bronchial-Ca. (Ca. solidum)	3	7	548
2 58 J. ♂	metastasierendes Bronchial-Ca. (Ca. solidum)	0	11	1963
3 64 J. ♂	metastasierendes Bronchial-Ca.	3	13	1153
4 70 J. ♂	metastasierendes Bronchial-Ca. (Adeno-Ca.)	10 (bestrahlt!)	3	429
5 74 J. ♂	metastasierendes Larynx-Carcinom	5 (Restharn!)	17	310
6 64 J. ♂	metastasierendes Pharynx-Carcinom (Pflasterzell-Ca)	4 (Restharn!)	3	268
7 46 J. ♀	metastasierendes szirrhöses Mamma-Carcinom	3 4.u.5.Std neg. ferner 7.u.10.Std.pos. 14.-15.Std.pos. (Starke Generalisation!)	3	104
8 54 J. ♂	mediastinales Retothelsarkom	3	9	687
9 55 J. ♂	metast. Adeno-Ca. Primärtu. unbek.	5	0	0
10 26 J. ♂	Struma maligna	10 (Radiojod!)	3	205
11 18 J. ♂	Morbus Hodgkin	3 doch 1.Std.neg.	3	499
12 24 J. ♂	Morbus Hodgkin	0 nur 10.Std.pos.	15	2413
13 26 J. ♀	Morbus Hodgkin	3		
14 71 J. ♂	Lymphosarkom	0		
15 41 J. ♂	metastasierendes Hoden-Carcinom	10 (bestrahlt!)		

Gruppe II: Patienten mit nicht histologisch gesicherter
Diagnose eines Malignoms oder Tumorverdacht

Patient Nr.	Diagnose	Atebrin-ausscheidung in Stunden	Eosin-ausscheidg. in Stunden	Ausgesch. Eosinmenge in γ
16 71 J. ♀	Verdacht auf Ovarial-Carcinom	1.u.2.Stunde negativ; 3.u.4.Stunde positiv; 7.Std.negat.	1.-6.Stunde negativ; später geringe Spuren	geringste Spuren
17 76 J. ♀	Mamma-Carcinom	1.-3. Stunde negativ; 4.u.5.Stunde positiv; später neg.	15	494
18 65 J. ♂	Magen-Szirrhus	7	11	1305
19 70 J. ♂	metastasierendes Prostata-Carcinom	10 (Restharn! Hormontherapie!)	11 später geringe Spuren	3418
20 20 J. ♀	Verdacht auf Morbus Hodgkin	10	21	1197
21 55 J. ♀	Verdacht auf Morbus Hodgkin	7	11 Spuren in der 15.u.21.Std.; dazwisch.neg.	1790
22 56 J. ♂	chronische lymphatische Leukämie	7	11	220
23 48 J. ♀	Zustand n.1938 op. Mamma-Ca. u. Zust. n.1951 bestrahltem Uterus-Carcinom	5	21	484

Gruppe III: Personen ohne Malignom
=====

Patient Nr.	Diagnose	Atebrin- ausscheidung in Stunden	Eosin- ausscheidung in Stunden	Ausgesch. Eosinmenge in γ
24 ♂ 23 J.	gesund	10	21	2225
25 ♀ 41 J.	Monocytenangina	10	21	2855
26 20 J. ♀	chron.Tonsillitis chron.Glomerulo- nephritis	10	21	2799
27 30 J. ♀	sek.chronische Polyarthrititis	10	13 17.Std.Spuren	3025
28 47 J. ♀	Zust.n.akut.Schub bei sek. chron. Polyarthrititis	2	21 (15.Std.neg.)	2755
29 ♀ 65 J.	Diabetes mellitus	10	17	2280
30 ♂ 46 J.	Struma	10	13	1972
31 ♀ 54 J.	Sudeck-Atrophie	10	17	2035
32 ♀ 41 J.	Perniziöse Anämie	10	11	1435
33 ♀ 46 J.	Uterusmyom	10	21 (12.-15.Std.neg.)	1555
34 ♀ 51 J.	chron.Bronchitis, Spondylose der HWS	10	13	1130
35 ♀ 47 J.	Herzinsuffizienz Mitralstenose	10	21 (12.-15.Std.neg.)	590
36 ♀ 74 J.	chron.Gastritis, allgemeine Arteriosklerose	10	21 (15.Std.neg.)	870
37 ♀ 47 J.	Cholecystopathie Hypotonie	4	21	3336
38 ♂ 59 J.	Reticulocytosis benigna vom Typ (1.Std.neg.) "Pautrier-Woringer"	7	11	1025
39 ♀ 53 J.	Panmyelophthise	10	15 (hochgradige hämor- rhagische Diathese!)	280
40 ♀ 22 J.	Juvenile Coxarthrose	10	11 (hochgradige Kreislauf- labilität!)	370

V. Zusammenfassende Besprechung der Untersuchungsergebnisse

Nachdem im vorigen Kapitel bereits im einzelnen zu einem jeden Testergebnis Stellung genommen wurde, folgt nun eine zusammenfassende Besprechung. Sie muß sich natürlich auf diejenigen Patienten beschränken, die der Gruppe I (Patienten mit histologisch gesichertem Malignom) und der Gruppe III (Personen ohne Malignom) angehören. Die Untersuchungsergebnisse der Gruppe II (Patienten mit nicht histologisch gesicherter Diagnose eines Malignoms oder Malignomverdacht) können indessen keinen sicheren Aufschluß über die Verwendbarkeit des Atebrin-Eosin-Tests erbringen. Auch die Testresultate der 3 Patienten mit histologisch gesicherter Lymphogranulomatose (Nr. 11 - 13) sind hierzu nicht brauchbar, weil nach W. BUNGELER über das Wesen dieser Krankheit noch keine Klarheit besteht; es werden vor allem zwei Möglichkeiten ihrer Zuordnung diskutiert, indem man sie entweder als eine Infektionskrankheit oder als eine echte maligne Geschwulst deutet. Diese Kranken werden zwar in der Gruppe I aufgeführt, um die Einteilung nicht zu komplizieren, doch werden ihre Ausscheidungsergebnisse in den Abschnitten a und b dieses Kapitels gesondert besprochen; bemerkenswerterweise fiel der Test bei diesen Patienten mit einer Ausnahme (nämlich der Eosinausscheidung des Patienten Nr. 12) malignompositiv aus.

Im folgenden soll die Verwendbarkeit der beiden Farbstoffe zur Malignomdiagnose zunächst für das Atebrin allein, dann für das Eosin besprochen werden. Im darauffolgenden Abschnitt wird dann die Brauchbarkeit der kombinierten Anwendung von Atebrin und Eosin zu erörtern sein. Daran schließt sich ein Überblick über die Fehlerquellen an, die nach den Beobachtungen der vorliegenden Arbeit die Zuverlässigkeit des Atebrin-Eosin-Tests beeinträchtigen können. Im letzten Abschnitt wird dann zu deuten ver-

sucht, wie der malignomtypische Effekt beim Eosin zustandekommt.

a) Ergebnisse mit Atebrin für sich betrachtet

6 der 12 Malignompatienten der Gruppe I (Nr. 1 - 10, 14 und 15) schieden 0, 1, 2 oder längstens 3 Stunden nach der Injektion im Urin spektralphotometrisch nachweisbares Atebrin aus. Diese Ausscheidung ist als "malignomtypisch" zu bezeichnen. Von den restlichen 6 Patienten, die diese "Malignomgrenze" überschreiten, wurden 3 röntgenbestrahlt (Nr. 4, 10 und 15), während der Test stattfand. 2 weitere retinierten Harn infolge pathologisch-anatomisch nachgewiesener sog. gutartiger "Prostatahypertrophie" (Nr. 5 und 6). Wie noch in Abschnitt d dieses Kapitels ausgeführt wird, findet man in diesen Fällen die malignomtypische Ausscheidungscharakteristik regelmäßig zu einer "malignomnegativen" verfälscht. Lediglich bei Patient Nr. 9 (Metastasen eines Adeno-Ca. unbekannter Lokalisation) ist keine Ursache für das Fehlergebnis ersichtlich.

Von den 17 Patienten der Gruppe III (Personen ohne Malignom) schieden 16 das Atebrin länger als 3 Stunden post injectionem aus, 14 sogar mindestens 10 Stunden lang. Über längere Zeit wurde die Atebrinausscheidung nicht verfolgt. Ein Fehlergebnis lieferte nur die Patientin Nr. 28 mit Zustand nach akutem Schub bei sekundär chronischer Polyarthrititis.

Alle 3 Patienten mit Lymphogranulomatose (Nr. 10 - 12) schieden das Atebrin in malignomtypischer Weise aus.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß im Gegensatz zu anderen Personen die Atebrinausscheidung bei Malignomkranken im allgemeinen die 3-Stunden-Grenze nicht überschreitet, außer wenn sie mit Röntgenstrahlen behandelt werden oder Restharn aufweisen.

b) Ergebnisse mit Eosin für sich betrachtet

Bei den 10 mit Eosin untersuchten Malignompatienten der Gruppe I (Nr. 1 - 10) überschreitet die ausgeschiedene Eosinmenge in 8 Fällen nicht die Grenze von 700 γ (bei 6 von diesen liegt sie, z.T. sogar erheblich, unter 500 γ). Zwei Patienten mit metastasiertem Bronchial-Ca. (Nr. 2 und 3) schieden jedoch aus unbekannten Gründen 1153 bzw. 1963 γ aus. Durchschnittlich fanden sich im Harn der Malignompatienten 567 γ Eosin.- Von denselben 10 Patienten schieden 8 das Eosin längstens während 11 Stunden nach der Injektion aus, teilweise in erheblich kürzerer Zeit. Bei Patient Nr. 3 war 13 Stunden lang Eosin im Harn nachweisbar. Von einer Überschreitung der "Malignomgrenze" kann man aber erst bei Patient Nr. 5 sprechen, dessen Eosinausscheidung sich über 17 Stunden erstreckte: Ihre Verlängerung ist offenbar analog zu dem Verhalten des Atebrins auf klinisch nachgewiesenen Restharn zurückzuführen.

Die Untersuchung der 17 Personen ohne Malignom mit Eosin ergab folgendes Bild: 14 von ihnen schieden mehr als 700 γ aus, und zwar Mengen zwischen 870 und 3336 γ . Bei 3 Patientinnen (Nr. 35, 39 und 40) war eine Eosinausscheidung von weniger als 700 γ zu beobachten. Auf meine Vorstellungen darüber, wie es möglicherweise bei den Patientinnen Nr. 35 und 39 infolge einer Blutgefäßschädigung zu

einer verminderten Eosinausscheidung kommen konnte, werde ich in Abschnitt e dieses Kapitels eingehen. Bemerkenswert ist, daß auch bei der Patientin Nr. 40 eine hochgradige Kreislauf labilität diagnostiziert wurde, wobei aber ein organischer Befund nicht erhoben werden konnte. Durchschnittlich schieden die 17 Nicht-Malignom-Patienten 1796 γ Eosin aus.- Die Dauer der Eosinausscheidung beträgt bei diesen 17 Patienten ohne Malignom

in	7 Fällen	mindestens 21 Stunden	(länger wurde sie nicht verfolgt)
"	10 Fällen	mehr als 15 Stunden	
"	11 Fällen	"	13 "
"	14 Fällen	"	11 "

Zusammenfassend ist festzustellen, daß die ausgeschiedene Eosinmenge bei den Malignompatienten im allgemeinen unterhalb von 700 γ , bei Personen ohne Neoplasma oberhalb dieser Grenze liegt. Eine solche läßt sich hinsichtlich der Ausscheidungszeit des Eosins nur ungefähr angeben. Sie variiert zwischen der 11. und 15. Stunde post injectionem. Es bleibt deshalb kein anderer Weg, als die Ausscheidungszeiten von 13 und 15 Stunden allgemein als "uncharakteristisch" zu bewerten.

Die beiden Patienten Nr. 11 und 12 mit Lymphogranulomatose, die mit Eosin getestet wurden, verhielten sich unterschiedlich. Es ist vielleicht bemerkenswert, daß Patient Nr. 11, dessen Eosinausscheidung malignomtypisch ist, nach ununterbrochenem Klinikaufenthalt 7 Monate später ad exitum kam; Patient Nr. 12 dagegen, dessen Eosinausscheidung hinsichtlich ihrer Menge malignomnegativ und nach ihrer Dauer "uncharakteristisch" ist, konnte einen Monat nach dem Test als vorläufig gebessert nach Hause entlassen werden.

c) Verwendbarkeit der Farbstoffkombination

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick darüber, welche Ergebnisse die kombinierte Anwendung von Atebrin und Eosin erbringt. In ihr sind die Testresultate aller mit der Farbstoffkombination untersuchten Patienten der Gruppe I (ohne die Kranken mit Morbus Hodgkin) und der Gruppe III zusammengestellt. Hierbei bedeuten:

"zutreffend" ein zutreffendes Ergebnis,

d.h. bei Malignompatienten "malignompositiv" (Dauer der Atebrinausscheidung höchstens 3 Stunden, Dauer der Eosinausscheidung längstens 11 Stunden bzw. Menge der Eosinausscheidung unter 700 γ),

bei Nicht-Malignomkranken "malignomnegativ" (Dauer der Atebrinausscheidung länger als 3 Stunden, Dauer der Eosinausscheidung länger als 15 Stunden bzw. ausgeschiedene Eosinmenge mehr als 700 γ).

"uncharakt." eine uncharakteristische Dauer der Eosinausscheidung (d.h. von 13 bis 15 Stunden).

Malignompatienten

Pat.Nr.	<u>Atebrinzeit</u>	<u>Eosinzeit</u>	<u>Eosinmenge</u>
1	zutreffend	zutreffend	zutreffend
2	zutreffend	zutreffend	zutreffend
3	zutreffend	uncharakt.	Fehlergebnis
4	Fehlergebnis (Röntgen!)	zutreffend	Fehlergebnis
5	Fehlergebnis (Restharn!)	Fehlergebnis	zutreffend
6	Fehlergebnis (Restharn!)	zutreffend	zutreffend
7	zutreffend	zutreffend	zutreffend
8	zutreffend	zutreffend	zutreffend
9	Fehlergebnis	zutreffend	zutreffend
10	Fehlergebnis (Radiojod!)	zutreffend	zutreffend

Nicht-Malignompatienten

Pat.Nr.	<u>Atebrinzeit</u>	<u>Eosinzeit</u>	<u>Eosinmenge</u>
24	zutreffend	zutreffend	zutreffend
25	zutreffend	zutreffend	zutreffend
26	zutreffend	zutreffend	zutreffend
27	zutreffend	uncharakt.	zutreffend
28	Fehlergebnis	zutreffend	zutreffend
29	zutreffend	zutreffend	zutreffend
30	zutreffend	uncharakt.	zutreffend
31	zutreffend	zutreffend	zutreffend
32	zutreffend	Fehlergebnis	zutreffend
33	zutreffend	zutreffend	zutreffend
34	zutreffend	uncharakt.	zutreffend
35	zutreffend	zutreffend	Fehlergebnis
36	zutreffend	zutreffend	zutreffend
37	zutreffend	zutreffend	zutreffend
38	zutreffend	Fehlergebnis	zutreffend
39	zutreffend	uncharakt.	Fehlergebnis
40	zutreffend	Fehlergebnis	Fehlergebnis

Auswertung:

Alle 3 Kriterien stimmen überein und treffen stets zu
bei Nr. 1,2,7,8,24,25,26,29,31,33,36,37 (= 12 Patienten)

Während die Eosinausscheidungszeit uncharakteristisch ist,
stimmen die 2 übrigen Kriterien überein und treffen zu
bei Nr. 27, 30 und 34 (= 3 Patienten)

2 Kriterien zutreffend, 1 Fehlergebnis
bei Nr. 6, 9, 10, 28, 32, 35 und 38 (= 7 Patienten)

1 Kriterium zutreffend, Eosinzeit uncharakteristisch,
1 Fehlergebnis
bei Nr. 3 und 39 (= 2 Patienten)

1 Kriterium zutreffend, 2 Fehlergebnisse
bei Nr. 4, 5 und 40 (= 3 Patienten)

(= insgesamt 27 Patienten)

Aus der vorstehenden Tabelle geht hervor, daß bei 15 der insgesamt 27 Patienten alle 3 Kriterien des Atebrin-Eosin-Tests übereinstimmend ein zutreffendes Ergebnis erbringen. Ich möchte hervorheben, daß in diesen Fällen das Testresultat stets als sehr zuverlässig zu betrachten ist, weil sich unter meinem Krankengut kein Patient befindet, bei dem alle 3 Kriterien ein Fehlergebnis lieferten. Auch eine uncharakteristische Eosinausscheidungszeit bei übereinstimmendem Ergebnis der beiden übrigen Zeichen gestatten offenbar noch eine zuverlässige Deutung. Widerspricht jedoch ein Ergebnis den beiden anderen, so ist der Aussagewert des Atebrin-Eosin-Tests zweifelhaft.

Wenn auch die Zahl meiner Untersuchungen statistisch gesicherte Aussagen noch nicht ermöglicht, so läßt sich doch bereits feststellen, daß der Atebrin-Eosin-Test bei etwa 50 % aller Patienten ein eindeutiges und dann gleichzeitig offenbar sehr zuverlässiges Ergebnis liefert. Von entscheidender Bedeutung ist dabei, daß der Untersucher in jedem einzelnen Falle beurteilen kann, ob das Testergebnis einen sehr hohen Aussagewert hat (nämlich wenn alle 3 Kriterien in gleichem Sinne sprechen bzw. wenn bei uncharakteristischer Eosinzeit die beiden übrigen Kriterien übereinstimmen) oder ob das nicht der Fall ist.

Daher ist nach meiner Auffassung die kombinierte Anwendung von Atebrin und Eosin der Untersuchung mit einem einzigen Farbstoff unbedingt vorzuziehen. Wenn man auch bei Verwendung eines Farbstoffes allein mit Atebrin nach REINL (31) 83 %, mit Eosin nach SCHUSTER (36) etwas unter 80 % richtige Resultate erhält, läßt sich dabei jedoch nicht entscheiden, ob das einzelne Ergebnis zuverlässig ist oder nicht.

d) Übersicht über die Fehlerquellen

Wie bereits erwähnt, treten Fehlergebnisse beim Atebrin-Eosin-Test zumeist nicht regellos auf. Nach meinen Beobachtungen können hierbei besonders folgende vier Faktoren eine Rolle spielen:

1. Unvollständige Entleerung der Harnblase, meist infolge sog. "Prostatahypertrophie", führt zwangsläufig dazu, daß sich Farbstoff mit dem Restharn mischt. Er erscheint dann viel längere Zeit im Urin, als er durch die Nieren ausgeschieden wird. So kann die Farbstoffausscheidung bei Patienten mit bösartigen Tumoren zeitlich die Malignomgrenze überschreiten. Unter meinem Krankengut ist das offenbar bei den Patienten Nr. 5 und 6 der Fall: bei letzterem blieb die Eosinausscheidungszeit dennoch innerhalb des Malignombereiches. Die gleiche Beobachtung machten BRIL-MAYER und seine Mitarbeiter bei ihren tumordiagnostischen Untersuchungen (7, 5, 23, 26, 29, 31, 32, 34, 36).

2. Röntgenbestrahlung maligner Tumoren hat nach den Erfahrungen verschiedener Untersucher (7, 25, 28, 38, 41) fast stets eine malignomnegative Atebrinausscheidung zur Folge. Genauere Untersuchungen über die Beziehung zwischen der verabreichten Strahlendosis und dem Zeitpunkt, an dem die Atebrinausscheidung malignomnegativ wird, wurden bisher noch nicht vorgenommen. Da in der vorliegenden Arbeit nur wenige vorbestrahlte Patienten untersucht wurden, ergibt sich darüber nur ein ungefährender Anhalt: Zwei Patienten (Nr. 4 und 15) wurden zur Zeit des Testes mit Röntgenstrahlen behandelt, wobei ihnen 5000 r(t) bzw. 2200 r(o) auf drei Felder verabfolgt wurden; bei beiden Personen war die Atebrinausscheidung mit 10 Stunden malignomnegativ. Dasselbe war der Fall bei dem Patienten Nr. 10 mit einer Struma maligna, der wahrscheinlich noch unter der Wirkung der vor 1 Monat verabreichten hohen therapeutischen Radiojoddosis stand.- Eine 1 Monat vor dem Test beendete Röntgenbestrahlung dagegen wirkte sich auf die Atebrinausscheidung des Patienten Nr. 2 mit metastasierendem Bronchial-Carcinom nicht mehr aus, sie war mit 0 Stunden malignompositiv. Ähnlich verhielt sich die Patientin Nr. 7, die vier Monate vor dem Atebrin-Eosin-Test zum letzten Male bestrahlt worden war.

Die Ursache dieser Erscheinung ist noch unbekannt. Es könnte sich dabei um eine allgemeine Wirkung der Röntgen-

strahlen auf den Gesamtorganismus oder eine spezielle auf das maligne entartete Gewebe handeln.

Eine Beeinflussung des malignomtypischen Verhaltens der Eosinausscheidung durch Röntgenbestrahlung beobachtete ich nicht; allerdings untersuchte ich nur einen röntgenbestrahlten Patienten (Nr. 4) mit Eosin. SCHUSTER (36) berichtet indessen, daß 3 von 6 Patienten, die zur Zeit der Eosinuntersuchung mit Röntgenstrahlen behandelt wurden, ein malignomnegatives Ausscheidungsergebnis aufwiesen, obgleich ein bösartiger Tumor vorlag.

3. Körperlage und Arbeitszustand haben anscheinend einen Einfluß auf die Eosinausscheidung. Dies scheint jedenfalls aus dem Ergebnis eines Selbstversuches hervorzugehen, den ich etwa 3 Monate nach demjenigen durchführte, über den ich in Versuchsprotokoll Nr. 24 berichtete. Bei jenem ersten Selbstversuch hatte ich auf gleiche Bedingungen wie bei meinen Patienten geachtet, also vor allem Bettruhe. Nunmehr führte ich ihn während meiner Tätigkeit in der Klinik durch, wobei ich besonders während der ersten Stunden des Untersuchungsganges mit Eosin relativ viel Arbeit leistete, zu der Zeit also, wo die Hauptmenge des Eosins ausgeschieden wird. Ich erhielt hierbei bei der Untersuchung mit Atebrin ein Ergebnis, das sich nicht von dem früheren unterschied. Der zweite Untersuchungsgang mit Eosin ergab aber ein überraschendes anderes Bild:

Protokoll Nr. 24 a (2. Selbstversuch, 3 Monate nach Nr. 24)
Gesund.

F a r b s t o f f a u s s c h e i d u n g :

Atebrin: 10 Stunden positiv
=====

Eosin: 17 Stunden positiv

quantitativ:

Zeitabschnitt post inject.	Eosinkonzentration im Urin in γ /ccm	Urinmenge in ccm	Eosingehalt des Urins in γ
1. Stunde	1,4	15	21
2. - 3. Std.	4,1	35	143
4. - 11. Std.	2,9	160	464
12. - 13. Std.	1,6	35	56
14. - 15. Std.	1,8	45	81
16. - 17. Std.	0,4	50	20

Gesamtausscheidung: 785 γ

B e m e r k u n g e n :

Gegenüber dem vorangehenden Versuch ist hier bei aufrechter Haltung und körperlicher Arbeit die ausgeschiedene Eosinmenge auffällig stark reduziert; sie beträgt nur etwas mehr als ein Drittel und liegt nur um 85 γ oberhalb des Malignombereiches. Bemerkenswert ist ferner das zögernde Einsetzen der Eosinausscheidung, die erst in der 2.-3. Stunde post injectionem ihr Maximum der Konzentration im Urin erreicht. Auch die Dauer der Eosinausscheidung ist nunmehr etwas verkürzt. Jedoch ergeben alle 3 Testkriterien übereinstimmend ein malignomnegatives Ergebnis, das somit zuverlässig ist.

Eine Deutung dieser Erscheinung, deren Gültigkeit allerdings noch durch weitere Untersuchungen zu erhärten ist, wird im letzten Abschnitt dieses Kapitels versucht.

4. Pathologische Veränderungen an den Blutgefäßen führen offenbar zur Verminderung der ausgeschiedenen Eosinmenge. Mir erscheint bemerkenswert, daß bei allen meinen Patienten ohne Malignom, deren Eosinausscheidung weniger als 700 γ betrug, ein pathologischer Zustand der Blutgefäße vorlag. Dabei handelt es sich um eine Panmyelophthase mit

hochgradiger hämorrhagischer Diathese (Pat. Nr. 39), eine Mitralstenose der Stufe 2 mit Myokardschaden, Herzinsuffizienz und Stauungszeichen (Pat. Nr. 35) sowie eine Coxarthrose mit hochgradiger Kreislauf labilität ohne organischen Befund (Pat. Nr. 40). In diesem Zusammenhange ist ferner die Eosinausscheidung der Patientin Nr. 36 mit chronischer Gastritis und allgemeiner Arteriosklerose zu erwähnen, die mit 870 γ auch relativ gering, aber noch malignomnegativ ist. Näheres darüber folgt in Abschnitt e.

Zusammenfassend ist festzustellen, daß sich Fehlergebnisse mit Atebrin zum größten Teil vermeiden lassen, wenn man dem Patienten ein Dauerkatheter einlegt und eine Röntgenbestrahlung nicht vor dem Atebrin-Eosin-Test beginnt. Eine Verminderung der ausgeschiedenen Eosinmenge infolge körperlicher Tätigkeit läßt sich durch Verordnung strenger Bettruhe verhindern, als Folge pathologischer Veränderungen an den Blutgefäßen erscheint ein Fehlergebnis der Eosinausscheidung dagegen unvermeidbar.

e) Erklärungsversuch des malignomtypischen Effekts beim Eosin

Farbstoffe, die zur Malignomdiagnostik brauchbar sind, müssen mindestens eine der folgenden Eigenschaften besitzen:

- entweder im Tumor gespeichert zu werden
- oder im gesamten tumorkranken Organismus retiniert zu werden
- oder durch den maligne entarteten Stoffwechsel eine chemische Veränderung zu erfahren.

Wie auf S. 11 f. geschildert, reicht die Speicherung im malignen Tumor nicht aus, um den malignomtypischen Effekt beim Atebrin und beim Eosin zu erklären. Für das Ate-

brin trifft offenbar die dritte Möglichkeit zu.

Über die Gründe, die das Eosin zur Malignomdiagnostik geeignet machen, herrscht dagegen bisher noch wenig Klarheit. Ich neige zu der Auffassung, daß die malignomtypische Eosinausscheidung auf eine Farbstoffretention im gesamten Organismus zurückzuführen ist, dessen Blutgefäßsystem toxisch geschädigt ist.

Das Eosin dringt in viele gesunde lebende Zellarten schlecht ein (v. TAPPEINER, 41), wird aber von geschädigten Geweben leicht aufgenommen und festgehalten (JODLBAUER und BUSCK, 21). Es besteht kein Zweifel, daß die Blutgefäßendothelien im malignomkranken Organismus einer Schädigung durch Stoffwechsel- oder Abbauprodukte der Neoplas mazellen unterliegen. So wiesen MAHNERT und MOSER (27) nach, daß die Gefäße in der näheren und weiteren Umgebung des Tumors eine abnorme Durchlässigkeit für Plasmaeiweiß besitzen. Ich möchte daher annehmen, daß analog die gegenüber der Norm verminderte Eosinausscheidung bei Malignompatienten dadurch zustande kommt, daß der Farbstoff die toxisch geschädigten Gefäßwände leicht durchdringt und so mehr oder weniger im gesamten Organismus retiniert wird. Mit dieser Arbeitshypothese läßt sich auch deuten, weshalb bei den von mir untersuchten Patienten die Eosinausscheidung verschiedentlich geringer war als zu erwarten, wie auf S. 69 ff. berichtet. Bei Patientin Nr. 39 mit Panmyelophthase liegt infolge der Thrombocytopenie mit Sicherheit eine schwere Gefäßschädigung vor, die in der hochgradigen hämorrhagischen Diathese zum Ausdruck kommt. Auch bei einer Herzinsuffizienz, wie sie bei der Patientin Nr. 35 infolge einer Mitralstenose vorlag, kommt es zu einer Kapillarschädigung, die teils auf den erhöhten Kapillardruck, teils auf eine trophische Schädigung der Kapillarmembran zurückzuführen ist (30).

Das Ergebnis meines auf Seite 69 f. beschriebenen Selbstversuches möchte ich so interpretieren, daß sich die ausgeschiedene Eosinmenge bei körperlicher Arbeit deshalb vermindert, weil infolge des starken Blutangebotes an die Körperperipherie im Kapillargebiet mehr Eosin retiniert werden kann, wobei vielleicht zusätzlich noch eine Erhöhung der Permeabilität eine Rolle spielt.

Abschließend sei noch erwähnt, daß ich einen Zusammenhang zwischen Eosinausscheidung und Bluteosinophilie nicht feststellen konnte, wie aus der nachfolgenden Tabelle hervorgeht. In ihr sind alle Patienten der Gruppen I und III aufgeführt, von denen zur Zeit des Atebrin-Eosin-Testes ein Differentialblutbild angefertigt wurde:

Nr.		Leukozyten pro cmm	davon Eosinophile relativ	absolut	Eosinaus- scheidg.in γ
3	Bronchial-Ca.	8400	2 %	168	1153
4	Bronchial-Ca.	6000	3 %	180	429
5	Larynx-Ca.	8700	0 %	0	310
6	Pharynx-Ca.	8500	14 %	1190	268
7	Mamma-Ca.	3300	2 %	66	104
8	Retothelsarkom	9400	17 %	1595	687
9	Adeno-Ca.	4600	4 %	184	Spuren
12	M. Hodgkin	7250	9 %	652	2413
26	Glom.-nephritis	6800	8 %	545	2799
27	Polyarthrititis	7700	4 %	308	3025
28	Polyarthrititis	6900	3 %	207	2755
30	Struma	6500	4 %	260	1972
31	Sudeck-Atrophie	5700	2 %	114	2035
33	Uterusmyom	7500	0 %	0	1555
34	chron.Bronchitis	4500	2 %	90	1130
35	Mitralstenose	9000	2 %	180	590
36	Gastritis	6200	3 %	186	870
37	Cholecystopathie	8700	0 %	0	3336
38	Reticulocytosis	6200	11 %	681	1025
39	Panmyelophthise	1100	0 %	0	280
40	Coxarthrose	8000	0 %	0	370

VI. Zusammenfassung

1. Es wird über ein Verfahren zur Diagnose maligner Tumoren mit kombinierter Anwendung der tumoraaffinen Farbstoffe Atebrin und Eosin berichtet. Die beiden von dem tumordiagnostischen Arbeitskreise dieses Hauses einzeln erprobten Farbstoffe werden in der vorliegenden Arbeit erstmals kombiniert verwendet. Es wird in ihr ein Testverfahren angegeben, das sich aus zwei aufeinanderfolgenden Untersuchungsgängen zusammensetzt: Der erste besteht aus einer einmaligen intravenösen Injektion von 0,1 g Atebrin und der Untersuchung des Urins der Zeiträume bis zur 1., 2., 3., 4., 5., 7. und 10. Stunde post injectionem, der zweite aus einer einmaligen intravenösen Injektion von 2 ccm einer 2,5 %igen wässerigen Lösung von "Eosin bläulich" und Untersuchung des Urins der Zeiträume bis zur 1., 3., 7., 11., 13., 15., 17. und 21. Stunde post injectionem.

2. Im ersten Untersuchungsgang zeigt bei spektralphotometrischer Bestimmung der Extinktionen eine Absorptionszacke bei 450 μ , oft auch zusätzlich bei 420 und 430 μ , das Vorhandensein von Atebrin in der Harnportion an; im zweiten Untersuchungsgang tritt entsprechend bei Anwesenheit von Eosin ein Extinktionsmaximum bei 515 μ auf, aus dessen Höhe unter Berücksichtigung der Urinmenge der Farbstoffgehalt auch quantitativ bestimmt wird.

3. Auf diese Weise wurden 40 Patienten untersucht: 10 von ihnen hatten ein histologisch gesichertes Malignom, weitere 17 Personen setzten sich aus Patienten mit benignen Tumoren, Nichttumordiagnosen sowie einem Gesunden zusammen. Die Ausscheidungsergebnisse der restlichen 13 Patienten konnten für eine erste Beurteilung der Brauchbarkeit des Atebrin-Eosin-Testes nicht verwendet werden, weil in 8 Fällen die Diagnose eines Malignoms nicht hi-

stologisch gesichert war und bei den übrigen entweder nur mit Atebrin allein untersucht wurde oder Lymphogranulomatose vorlag, deren Zuordnung zu den Malignomen strittig ist.

4. Bei Patienten mit malignen Tumoren war das Atebrin in der Regel nicht länger als höchstens 3 Stunden post injectionem spektralphotometrisch im Urin nachweisbar ("malignompositive Atebrinausscheidung"), wenn nicht Restharn vorlag oder eine Röntgenbestrahlung stattfand. Personen ohne Malignom dagegen schieden das Atebrin - mit einer Ausnahme - länger als 3 Stunden, meist mindestens 10 Stunden lang im Urin aus ("malignomnegative Atebrinausscheidung").

5. Eine Ausscheidungszeit des Eosins von nicht länger als 11 Stunden post injectionem war als "malignompositiv" zu bewerten (was in 9 von 12 Fällen zutraf); "malignomnegativ" war sie zu nennen, wenn sie länger als 15 Stunden andauerte (hierbei 1 Fehlergebnis unter 11 Fällen). Dauerte die Eosinausscheidung 13 bis 15 Stunden, so wurde sie als "uncharakteristisch" angesprochen.

6. Die ausgeschiedene Eosinmenge liegt bei Malignomträgern im allgemeinen unter 700 γ (dabei 2 Fehlergebnisse unter 10 Patienten); der Durchschnitt aller 10 Malignompatienten betrug 567 γ . - 14 von den 17 Personen ohne Malignom schieden mehr als 700 γ aus; der Mittelwert aller 17 Nicht-Malignomträger liegt bei 1796 γ .

7. Die Ausscheidungscharakteristik des Eosins wird durch die unmittelbar vorangehende Untersuchung mit Atebrin offenbar nicht beeinflusst.

8. Übereinstimmung der 3 Testkriterien (Dauer der Atebrin-

ausscheidung sowie Dauer und Menge der Eosinausscheidung) bzw. eine "uncharakteristische" Ausscheidungszeit des Eosins bei Übereinstimmung der beiden übrigen Kriterien ergab sich in ungefähr der Hälfte der untersuchten Fälle. Ausnahmslos erbrachte der Test hierbei ein eindeutiges, zutreffendes Ergebnis. Derartig zuverlässige Aussagen wären bei der Verwendung eines einzigen Farbstoffes allein nicht möglich. Die kombinierte Anwendung der beiden tumoraaffinen Farbstoffe ist demnach unbedingt vorzuziehen.

Bei den übrigen Patienten fiel das Gesamtergebnis des Atebrin-Eosin-Tests so aus, daß ein Ergebnis den beiden anderen widersprach. Der Aussagewert des Tests war dann nicht hinreichend zuverlässig.

9. Fehlergebnisse treten bei der Atebrinuntersuchung sehr selten auf, wenn ihr keine Röntgenbestrahlung vorausgeht und den Patienten mit Restharn ein Dauerkatheter eingelegt wird. Bettruhe ist bei der Eosinuntersuchung unerläßlich, um zu vermeiden, daß die ausgeschiedene Eosinmenge sich bei körperlicher Arbeit infolge starker peripherer Durchblutung vermindert. Eine Herabsetzung der Eosinausscheidung als vermutliche Folge pathologisch bedingter erhöhter Durchlässigkeit der Blutgefäße, die ich in 4 Fällen beobachtete, ließe sich dagegen durch Vorsichtsmaßnahmen wohl nicht verhindern.

10. Über den Sitz eines malignen Tumors gestattet der Atebrin-Eosin-Test keine Aussage.

VII. Literaturverzeichnis
=====

1. ALBERTH, BULBO u. DAVEY: Brit. J. Exp. Pathol. 26, 160 (1945)
2. ALTMANN, H.W.: Frankf. Z. Pathol. 60, 377 (1949)
3. BATES u. KERSHMAN: zit. n. BRILMAYER
4. BAUCH, R.: Biol. Zentralbl. 68, 113 (1949)
5. BAUCHHENSS, G.: Med. Diss. München 1953
6. BOYLAND, LUDFORD, McCLEAN, DURAN-RAYNALS: zit. n. C. BRILMAYER
7. BRILMAYER, C.:
 - a) BRILMAYER C., H. CRAMER u. K. SCHURMANN
Zentralbl. Neurochir. 12, 210 (1952)
 - b) BRILMAYER, C. u. A. MACK: Ärztl. Forschung 6, 461 (1952)
 - c) CRAMER H., C. BRILMAYER u. H. W. PABST:
Schweiz. Med. Wschr. 4, 76 (1952)
 - d) CRAMER, H. u. C. BRILMAYER: Münch. Med. Wschr. 1641 (1952)
 - e) CRAMER, H. u. C. BRILMAYER: Mediz. Klinik 179 (1953)
 - f) BRILMAYER, C.: Ärztl. Forschung 7, I/369 (1953)
 - g) BRILMAYER C., A. MACK u. W. STICH: Dtsch. Med. Wschr. 15 (1953)
 - h) BRILMAYER C., A. KOHLER u. A. MACK:
Zs. ges. exper. Med. 122, 549 (1954)
 - i) BINGOLD K., C. BRILMAYER u. A. MACK: Krebsarzt 10, 1 (1955)
 - k) BRILMAYER C., A. KOHLER, A. MACK u. K. STORDEUR:
Zs. Krebsforschung 60, 334 (1955)
 - l) BRILMAYER C., E. KUGEL u. A. MACK: Ärztl. Forsch. 9, 353 (1955)
8. BUCHNER, F. Allgemeine Pathologie, Urban & Schwarzenberg, München 1956
9. BUTENANDT, A.: zitiert nach W. BUNGELER
10. CASPERSSON, T.: Naturwissensch. 29, 33 (1941)
11. COOPER, C.: Public Health Rep. 64, 23 (1949)
12. DOMAGK, G.: Münch. Med. Wschr. 94, 1841 (1952)
13. EADES u. POLLACK: J. Nat. Cancer Inst. 15 (1954)
14. EHRLICH, P.: Therap. Monatshefte 88 (1887)
15. EICHHOLTZ, F.: Lehrbuch der Pharmakologie, Berlin 1955, Seite 545 f.
16. ENGEL, D.: Zs. Krebsforschung 22, 365 (1925)
17. v. EULER, H.: Dtsch. Med. Wschr. 1712 (1938)
Zs. Krebsforschung 50, 552 (1940)
18. FEULGEN, R.: Zs. Physiol. Chemie 84, 309 (1913)

19. GOODMAN u. GILMAN: The Pharm. Basis of Therapeutics. McMillan New York, 1943, zit. n. FEINDT
20. HECHT, G.: Arch. Path. u. Pharm. 328 (1933)
Arch. Path. u. Pharm. 87 (1936)
21. JODLBAUER u. BUSCK: zit. n. FÜHNER in Hefters Handb. der Pharmakologie, Berlin 1923
22. KARZAG, TESCHLER u. BAROK: Zs. Krebsforsch. 21, 273 (1924)
23. LEUCHS, K.-H.: Med. Diss. München 1955
24. LEWIS u. GOLAND: Am. J. Med. Science 215, 282 (1948)
25. LUDFORD: zitiert nach BRILMAYER, C.
26. MACK, A.: Med. Diss. München 1954
27. MAHNERT u. MOSER: Krebsarzt, 11/12, 272 (1950)
Med. Klinik 8, 225 (1950)
Med. Klinik 27, 827 (1950)
28. MOORE, G.E.: Science 106, 130 (1947)
MOORE, HUNTER u. HUBHARD: Annals of Surg. 130, 637 (1949)
G.E. J. Am. Med. Ass. 142, 754 (1950)
29. MÜLLER, H.: Med. Diss. München 1956
30. zit. von NITSCHKOFF in Med. Klin. 51, 2073 (1955) nach der dort angegebenen Literatur
31. REINL, H.: Med. Diss. München 1954
32. SAUTER, H.: Med. Diss. München 1953
33. SCHEID K.F. u. L. SCHEID: Arch. Psychiatr. 117, 641 (1944)
34. SCHENK, G.: Med. Diss. München 1955
35. SCHLENK, W.: Ausführliches Lehrbuch der organischen Chemie, II. Band. Wien 1939, Seite 515
36. SCHUSTER, J.: Med. Diss. München 1956
37. SCHUTZE u. KLAR: Der Chirurg, Heft 4, 166 (1951)
38. SHAPIRO u. LANDING: Science 108, 304 (1948)
39. SIEBER, P.: Med. Diss. München 1954
40. STORDEUR, K.: Med. Diss. München 1952
41. v. TAPPEINER, H.: Biochem. Zs. 12, 290 (1908)
42. UNCKELL, Ch.: Med. Diss. München 1954
43. WAGNER-JAUREGG, Th.: Zs. Physiol. Chem. 239, 188 (1936)
44. WARBURG, O.: Naturwissensch. 731 (1942)
45. v. WASSERMANN u. KEYSER: Dtsch. Med. Wschr. 37, 2389 (1911)
46. ZAHL u. WATERS: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 48, 304 (1941)

Herrn Professor Dr. med. Hans von Braunbehrens
und Herrn Privatdozent Dr. med. Hans Werner Pabst
fühle ich mich für die Übernahme der beiden Referate sehr
zu Dank verpflichtet. Wertvolle Hilfe und Anregungen ver-
danke ich auch den Herren Dr. med. Carlheinz Brilmayer
und Dr. med. Albert Mack in der I. Medizinischen Uni-
versitätsklinik zu München. Den Ärztinnen und Ärzten der
Stationen IV, VI, VII und IX des Hauses bin ich für das
Entgegenkommen dankbar, durch das sie meine Untersuchen-
gen förderten.

L e b e n s l a u f

Am 26. November 1933 wurde ich als Sohn des Studienrats Dr. Kurt Kohlweyer und seiner Ehefrau Lonny, geb. Bartnik, in Bremerhaven geboren. Hier besuchte ich von Ostern 1940 bis zum Herbst 1943 die Grundschule, anschließend bis zum Ende des Krieges die Bürgermeister-Smidt-Schule, Oberschule für Jungen, und vom Dezember 1945 an die Wilhelm-Raabe-Oberschule, die ich Ostern 1953 mit dem Zeugnis der Reife verließ.

Im Juli 1955 bestand ich nach 5 Semestern Studiums der Medizin an der Georg-August-Universität in Göttingen die ärztliche Vorprüfung. Anschließend studierte ich vier klinische Semester an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und zwei weitere an der Universität Barcelona als Stipendiat des Consejo Superior de Investigaciones Científicas, dem ich vom Deutschen Akademischen Austauschdienst dafür vorgeschlagen wurde. Im Wintersemester 1958/59 wieder bei der Universität München immatrikuliert, legte ich dort am 4. Juni 1959 das medizinische Staatsexamen ab. Ich famulierte im Institut und in der Poliklinik für Physikalische Therapie und Röntgenologie der Universität München (Direktor: Professor Dr. von Braunbehrens), in der Clínica Médica Universitaria A de Barcelona (Direktor: Professor Dr. Pedro-Pons), im Instituto Neurológico Municipal de Barcelona (Direktor: Professor Dr. Rodríguez Arias), im Pathologischen Institut des Allgemeinen Krankenhauses Barmbek zu Hamburg (Direktor: Professor Dr. Kroetz) und in der Medizinischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Bremerhaven (Direktor: Professor Dr. Krause).

